Untersuchungen zur circadianen Rhythmik der Glukosetoleranz mit einem neu entwickelten Glukosemonitor auf Glukoseoxidasebasis an gesunden Probanden

Christoph Ehrmann

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0004

Aus der Medizinischen Klinik
Innenstadt der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. E. Buchborn

Untersuchungen zur circadianen Rhythmik der Glukosetoleranz mit einem neu entwickelten Glukosemonitor auf Glukoseoxidasebasis an gesunden Probanden

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Ehrmann
aus München

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Landgraf
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 11. 81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinem Onkel gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Die Tagesrhythmik der Glukosetoleranz	1
1.2.	Die kontinuierliche Blutzuckerbestimmung	4
2.	MATERIAL UND METHODEN	6
2.1.	Der Glukosemonitor	6
2.1.1.	Das Probenahmesystem	6
2.1.2.	Das Meßsystem	8
2.1.2.1.	Das Meßprinzip	8
2.1.2.2.	Die Beschreibung der einzelnen Teile des Meßkreislaufes	11
2.1.3.	Die Eichung des Monitors	18
2.1.4.	Der Meßbereich	18
2.1.5.	Meßtechnische Daten des beschriebenen Monitors	19
2.1.6.	Flußdiagramm des Monitors	20
2.1.7.	Der zweite Glukosemonitor	22
2.2.	Material für die Durchführung der Versuche	24
2.3.	Die Probanden	26
2.3.1.	Die erste Gruppe der Probanden	26
2.3.2.	Die zweite Gruppe der Probanden	27
2.4.	Analytik	31
3.	ERGEBNISSE	32
3.1.	Zuverlässigkeit des Probenahmesystems	32

		Seite
3.1.1.	Prüfung, ob Austausch der Probenahmekanüle oder der Schläuche der Ismatecpumpe Einfluß auf den Meßwert hat	32
3.1.2.	Prüfung, ob seitlicher Druck auf die doppellumige Kanüle Einfluß auf das Verdünnungsverhältnis hat	38
3.2.	Die Zuverlässigkeit des Meßsystems	40
3.3.	Die Messungen an den Probanden	48
3.3.1.	Die dreistündigen Messungen	48
3.3.1.1.	Die Messung am Probanden D.G.	48
3.3.1.2.	Die Messung am Probanden A.H.	49
3.3.1.3.	Die Messung am Probanden L.L.	51
3.3.2.	Die 24-stündigen Messungen an dem in 2.3.1. beschriebenen Probanden	52
3.3.3.	Die Messungen an den Probanden der zweiten Gruppe	62
3.3.3.1.	Die Glukogramme der Probanden der zweiten Gruppe, und der statistische Vergleich Hexokinasemethode mit dem Glukosemonitor	62
3.3.3.2.	Die Glukosewerte nach Hexokinasemethode der Probanden der zweiten Gruppe	80
3.3.3.3.	Die Werte der freien Fettsäuren der Probanden der zweiten Gruppe	83
3.3.3.4.	Die Werte des Insulins der Probanden der zweiten Gruppe	86
3.3.3.5.	Die Werte des Cortisols der Probanden der zweiten Gruppe	89

Seite

3.3.3.6. Die Werte des Wachstumshormons der Probanden der zweiten Gruppe 92

3.3.3.7. Die Werte des Prolaktins der Probanden der zweiten Gruppe 92

3.3.3.8. Die Werte des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) der Probanden der zweiten Gruppe 97

3.3.3.9. Die Serum-chemischen Werte der Probanden der zweiten Gruppe 100

3.3.3.10. Die Blutbilder der Probanden der zweiten Gruppe 103

4. DISKUSSION 105

4.1. Der Glukosemonitor 105

4.1.1. Das Meßsystem des Glukosemonitors 105

4.1.2. Das Probenahmesystem des Glukosemonitors 106

4.1.3. Der statistische Vergleich Hexokinasemethode/ Glukosemonitor 109

4.1.4. Der Vergleich des Monitors mit anderen Systemen 111

4.2. Die circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz 113

4.2.1. Die Werte der Glukose nach Hexokinase 113

4.2.2. Die freien Fettsäuren 116

4.2.3. Die Rolle des Insulins 118

4.2.4. Die Rolle des Glukagon 122

4.2.5. Die Rolle des Wachstumshormons 125

4.2.6. Die Rolle des Prolaktins 127

4.2.7. Die Rolle der Catecholamine 129

Seite

4.2.8. Die Rolle des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) und der Schilddrüsenhormone 130

5. ZUSAMMENFASSUNG 131

6. LITERATURVERZEICHNIS 132

1. EINLEITUNG

1.1. Die Tagesrhythmik der Glukosetoleranz

Als erster beschrieb Roberts 1964 (131) Tagesschwankungen der Glukoetoleranz. Er fand, daß bei Glukosebelastungen vormittags der Ausgangswert der Blutglukose schneller erreicht wird als nachmittags.
Ben-Dyke (18) fand bei Kaninchen und Ratten ebenfalls eine Tagesrhythmik der Glukosetoleranz.
Darüber hinaus konnten Nemeth et al (116) zeigen, daß die Glukosetoleranzunterschiede nicht bei oraler, sondern auch bei intravenöser Glukosegabe zu sehen sind.
1976 beschrieben Mayer et al (105), daß nicht nur die Tageszeit, sondern auch der Zeitabstand zur letzten Mahlzeit vor der Glukosebelastung Einfluß auf die Glukosetoleranz haben.
Bei der Suche nach einer möglichen Ursache, metabolisch oder hormonell, der circadianen Rhythmik der Glukosetoleranz konnten einige interessante Beobachtungen gemacht werden.
So fanden Carroll und Nestel (24), daß die Glukose-induzierte Insulinfreisetzung entgegen den Erwartungen nachmittags höher lag als vormittags.
Dieser Befund steht jedoch im Widerspruch zu Untersuchungen von Malherbe et al (101), die nachmittags eine verminderte Insulinfreisetzung fanden.
1975 untersuchten Grabner et al die Sekretionsdynamik von Insulin bei Glukosebelastungen vormittags, mittags und abends. Sie sahen eine protrahierte Insulinfreisetzung am Abend.

Gibson und Jarrett (52) hatten zudem 1972 gesehen, daß die gleiche Insulindosis morgens stärker wirkt als abends. Während von den bisher zitierten Autoren keine Abhängigkeit dieses Phänomens von Alter und Geschlecht der Untersuchten beschrieben wird, entdeckten Kalafatas et al (75), die die Probanden in eine Männergruppe ohne Altersbeschränkung, eine Gruppe Frauen unter 50 Jahren und eine über 50 Jahren einteilten, daß nur in der Gruppe der Frauen unter 50 Jahren ein signifikanter Unterschied der Blutzuckerspiegel - vormittags höher als nachmittags - gefunden werden konnte.
Dieses Ergebnis läßt sich aber mit den Ergebnissen der vorher zitierten Arbeiten nicht vergleichen.
Cakley et al (118), sowie Rigas et al (130) sahen, daß die circardiane Rhythmik der Glukoseverwertung bei Langzeitbehandlung mit Sulfonylharnstoffen und Ovulationshemmern erhalten bleibt, aber bei Patienten mit Adipositas oder Insulinmangeldiabetes aufgehoben ist.
Alphablockade der Adrenalinwirkung durch Phentolamin führt nicht zur Änderung der Tagesschwankungen (13).
Drejer et al (38) untersuchten das Verhalten von Cortisol, Prolaktin und Wachstumshormon während einer oralen Glukosebelastung bei labilen Diabetikern. Das Cortisol zeigte sein normales Tagesprofil. Auch zwischen Prolaktin oder Wachstumshormon und der Glukosetoleranz konnte keine Relation gefunden werden.

Im Rahmen der Untersuchungen über die circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz oder über das Verhalten diabetogener

Hormone bei Diabetikern und Normalpersonen wurde auch das Verhalten der freien Fettsäuren beobachtet.
So fanden Malherbe et al(101) eine progrediente Abnahme der Spiegel der freien Fettsäuren in der Nacht.
Lilanvivathana et al (98) sahen einen Anstieg der freien Fettsäuren während längerdauerndem Fasten. Ein Konstanthalten des Blutglukosespiegels auf 80 mg/100 ml während der Fastenperiode durch Glukoseinfusion verhinderte nicht den signifikanten Anstieg.
Vigneri et al (159) untersuchten das Verhalten der freien Fettsäuren bei Normalpersonen, gut eingestellten und schlecht eingestellten Diabetikern. Während sich zwischen Normalpersonen und gut eingestellten Diabetikern keine Unterschiede ergaben, erwiesen sich die Nüchternspiegel schlecht eingestellter Diabetiker höher als die der gut eingestellten.
Göschke et al (54), die das Verhalten von Glukose, der für den Glukosespiegel verantwortlichen Hormone und von freien Fettsäuren untersuchten, sahen während einer Operation die Erhöhung der freien Fettsäuren, ohne einen Zusammenhang zwischen diesem Phänomen und den Insulin- und Glukagonspiegeln finden zu können.
Gibson et al (51) fanden schließlich morgens nüchtern niedrigere Werte der freien Fettsäuren als abends, der Abfall bei Glukosebelastung war morgens langsamer als nachmittags, der prozentuale Abfall morgens signifikant weniger als nachmittags.

Aufgrund dieser zitierten Untersuchungen läßt sich derzeit nicht eine allgemein gültige Erklärung für die Tagesrhythmik der Glukosetoleranz ableiten.

In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb geprüft werden, ob sich bei Normalpersonen, bei oraler Glukosebelastung vormittags und nachmittags, im Unterschied zu den meisten erwähnten Arbeiten am gleichen Tag unter standardisierten Bedingungen, eine Beziehung zwischen Cortisol, Wachstumshormon, Prolaktin, Thyreotropen Hormon, Insulin, freien Fettsäuren und dem Glukosespiegel herstellen läßt.

1.2. Die kontinuierliche Blutzuckerbestimmung

Eine Reihe von Arbeitsgruppen beschäftigt sich seit einigen Jahren mit der kontinuierlichen Bestimmung der Blutglukose. Neben dem Wunsch, sich durch ständige Registrierung ein genaues Bild über das Verhalten der Blutglukose bei Gesunden und Stoffwechselkranken zu machen, hat die Entwicklung von Glukosemonitoren folgende Ziele:

1. Entwicklung eines extrakorporal arbeitenden künstlichen Pankreas, das, zeitlich begrenzt eingesetzt Indikationen verbessern soll, oder seine Anwendung während chirurgischer Eingriffe und Geburten bei Diabetikern finden soll.
2. Entwicklung von Algorithmen, mit deren Hilfe eine fraktionierte Insulininfusion ohne vorherige Glukosebestimmung erfolgen kann (3).
3. Die Hoffnung auf ein kleines, implantierbares, künstliches endokrines Pankreas mit Glukosemessfühler, das sich in der Diabetesbehandlung wie der Herzschrittmacher bei entsprechenden Herzrhythmusstörungen durchsetzen könnte, wird sich in naher Zukunft kaum erfüllen lassen, da die technischen Probleme der Miniaturisierung eines Glukosemonitors nicht

gelöst sind (103).

Neben dem künstlichen Pankreas, das mit Glukose- und Insulinapplikation arbeitet, um den Blutglukosespiegel zu regeln (z.B.77) wird auch eine Insulin und Glukagon liefernde Apparatur erprobt (133).

Die ersten künstlichen endokrinen Pankreasapparaturen, wie sie z.B. von Albisser et al (3) verwendet wurden, orientierten sich nur am aktuellen Blutglukosewert, um mit Insulin oder Glukoseinfusion zu reagieren.

Bei der neueren Generation wird über mechanische (108) oder elektronische (4) Hilfsmittel versucht, auch die Geschwindigkeit des Glukoseanstiegs bzw. Abfalls mit in die Bedarfsberechnung für Insulin einzubeziehen. Dadurch kann eine erhebliche Reduktion des Insulinbedarfs herbeigeführt werden (3).

Die gerade beschriebenen Geräte bieten wegen ihrer fehlenden Mobilität und ihrer Wartungsbedürftigkeit noch auf längere Sicht hauptsächlich zur Überbrückung kurzzeitiger Krisensituationen, so z.B. Operationen bei Diabetikern, an. Einen völlig anderen Weg beschreiten Forschergruppen (149,68), die sich mit programmierbaren Insulininfusionspumpen, die ohne Kontrolle durch den Blutglukosespiegel arbeiten, beschäftigen.

Bei programmierter subkutaner Insulininfusion konnte so z.B. durch Tomborlane (149) während der Anwendungszeit eine Normalisierung der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyceriden, freien Fettsäuren und Aminosäuren erreichen. In wieweit eine langfristige Therapie dieser Art auch die diabetischen Spätschäden hintanhalten kann, kann momentan natürlich noch nicht beantwortet werden.

Daß diese Art der Diabetestherapie ein großer Fortschritt sein könnte, ist aber durchaus vorstellbar (149). Klärungsbedürftig ist jedenfalls noch die Anpassung an den tägl. unterschiedlichen Insulinbedarf (Muskelarbeit, Infekte usw. (68).

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Der Glukosemonitor

2.1.1. Das Probenahmesystem

Aufgabe des Probenahmesystems ist es, Blut aus dem Patienten zu entnehmen, das Blut in konstantem Verhältnis mit einem Gemisch aus Heparin und physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen und dem Meßsystem zuzuführen.
Der Heparinzusatz soll ein Koagulation des Blutes in den Schläuchen des Systems verhindern, während die Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung neben der besseren Vermischung von Blut und Heparin auch einer Verminderung des Blutbedarfs bei gleichbleibender Flußgeschwindigkeit im Probenahmesystem dient.
"Gerät zur kontinuierlichen Blutentnahme" und "Braunüle Nr.: 1". Diese Kombination ergibt eine doppellumige Kanüle.
In der Kanüle steckt ein dünner Schlauch, der fast bis zur Spitze der Kanüle reicht. Zwischen dem dünnen Schlauch und der Kanüle wird das Kochsalz-Heparingemisch zur Braunülen-Spitze vorgepumpt, kann sich dort mit dem Venenblut vermischen, und wird durch den dünnen Schlauch abgepumpt.
Die Dimension der Pumpschläuche ist so gewählt, daß kein Heparin in den Kreislauf übertreten kann.

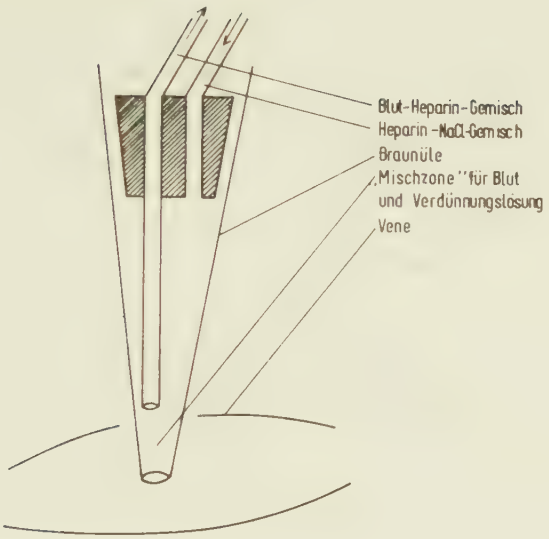


Abb. 1: Schematische Darstellung der Kombination Braunüle Nr.: 1 und Gerät zur kontinuierlichen Blutentnahme.

Die Verdünnungslösung besteht aus physiologischer Kochsalzlösung mit Zusatz von 5 ml Liquemin® 25 000 (1 ml Liquemin® 25 000 entspricht 5 000 U) auf 100 ml NaCl-Lösung. Dieses Gemisch wird mit einer Pumpleistung von 5 ml/h durch eine Ismatec®-Pumpe über den in der Zeichnung mit "Heparin-NaCl-Gemisch" bezeichneten Schlauch in die doppellumige Kanüle gepumpt. Die Verbindung von der Infusionsflasche mit dem NaCl-Gemisch und Ismatec®-Pumpe wird durch ein Infusionsgerät hergestellt.

Nach der Vermischung in der Kanülenspitze mit dem Patientenblut wird das Gemisch über den dünnen Schlauch, der in der Kanüle liegt, und dann über den in der Zeichnung mit "Blut-Heparin-NaCl-Gemisch" bezeichneten Schlauch wieder mit der Ismatec®-Pumpe, diesmal mit einer Förderleistung von 10 ml/h in den Meßteil

des Glukosemonitors gepumpt.
Das Mischverhältnis von Blut und Verdünnungslösung ist also nach den Förderleistungen 1 : 1. Über den Dialysator des Meßsystems gelangt das Gemisch schließlich in ein Abfallgefäß.

2.1.2. Das Meßsystem

Es wurde im Laufe der Versuche mit zwei Meßteilen gearbeitet, der erste war ein Laboraufbau in einer Temperaturkammer, der zweite ein von der Firma Boehringer Mannheim hergestellter Prototyp, der kleiner als der erste war und sich von diesem durch einige technische Änderungen unterschied.

2.1.2.1. Das Meßprinzip

Über den vorher beschriebenen Probenahmekreislauf wird das Blut-Heparin-Gemisch durch den Dialysator gepumpt. Dort diffungiert Glukose aus dem Gemisch in den Puffer des Meßkreislaufes. Die Glukose wird in einer Enzym-Säule, in der sich immobilisierte Glukoseoxidase befindet, nach der Gleichung:

$$\text{Glukose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Glukoseoxidase}} \text{Glukonsäure} + H_2O_2$$

zu Glukonsäure oxidiert. Die nachgeschaltete Sauerstoffelektrode mißt den Sauerstoffverbrauch. Damit läßt sich die im Blut vorhandene Glukosekonzentration errechnen.
Hochgereinigte Glukoseoxidase zeigt eine hohe Spezifität für Glukose, handelsübliche Präparate haben auch geringe Aktivität

für Maltase, Amylase und Saccharase. Die Oxidation dieser Zucker erfolgt allerdings um ein Vielfaches langsamer. Da im vorgestellten Monitor die Oxidation nur während des Duchflusses durch die Enzymsäule erfolgt, fallen die geringen Aktivitäten der Glukoseoxidase für die anderen Zucker wegen der langsamen Oxidation nicht ins Gewicht.

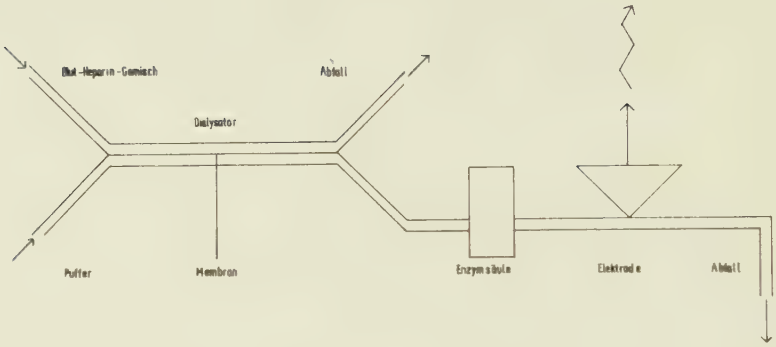


Abb. 2: Schematische Darstellung des Meßkreislaufes.

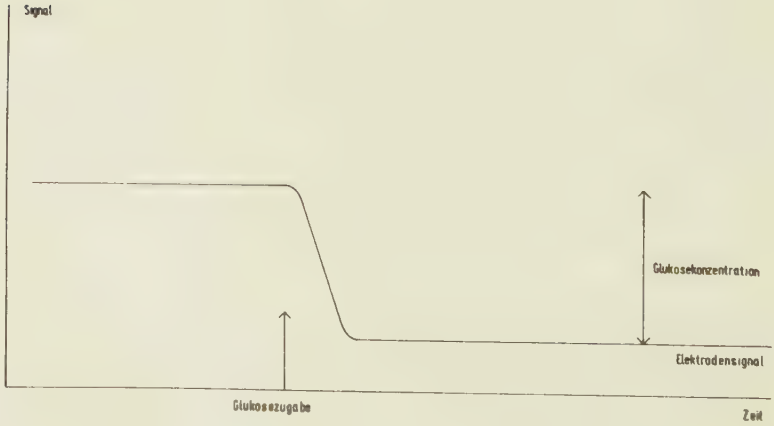


Abb. 3: Einbruch des Elektrodensignals bei Glukosezugabe.

2.1.2.2. Beschreibung der einzelnen Teile des Meßkreislaufes

Im folgenden wird der Laboraufbau der Firma Boehringer Mannheim, der sich in einer temperatur-stabilen Kammer befand, beschrieben. Auf den oben erwähnten Prototyp wird später noch eingegangen werden.

2.1.2.2.1. Die temperatur-stabile Kammer

Temparaturkammer der Firma Freilinger und Ritschel, Apparatebau, Ottobrunn.
Die Arbeitstemperatur in der Kammer wird durch eine elektrische Heizung und eine mit einem Magnetventil gesteuerte Leitungswasser-Kühlung mit Hilfe eines Regelsystems auf 30^{0} C $\pm$ 0,3 konstant gehalten. Die Luftumwälzung in der Kammer wird durch zwei Tangentiallüfter bewerkstelligt, um in der gesammten Kammer gleichmäßige Betriebstemperatur zu haben.

2.1.2.2.2. Die Puffervorratsflaschen

In der temperatur-stabilen Kammer befinden sich zwei je 5 Liter fassende Flaschen, die mit Phosphatpuffer gefüllt sind. Zwei Flaschen sind notwendig, damit für die Messung immer ausreichend temperierter Puffer zur Verfügung steht. Über ein Ventil kann man wahlweise Puffer aus beiden Flaschen entnehmen. Beide Pufferflaschen werden durch zwei Aquarien-Pumpen "Primus, Type 66" der Firma Kolfertz, Apparatebau, Solingen, mit Aussenluft

durchströmt, um eine möglichst hohe Sauerstoffsättigung des Puffergemisches zu erreichen.
Ein Ausfall der Pumpen verfälscht die Meßergebnisse ganz erheblich, weil dann der Sauerstoff der limitierende Faktor der Oxidation wird.

2.1.2.2.3. Der Dialysator

Im Dialysator diffundiert die im Blut-Heparin-Gemisch enthaltene Glukose in den Phosphatpuffer des Meßkeislaufes. Der Dialysator besteht aus zwei Plexiglas-Scheiben, denen kongruenter Figur eine u-Förmige Rille eingegraben ist. Beide Rillen bilden beim Zusammenbau der Scheiben ein Rohr, das durch die zwischen den Scheiben liegende Dialysatormembran in zwei Kompartimente geteilt wird. Der Dialysator wird gleichsinnig von Phosphatpuffer und Blut-Heparin-Gemisch durchströmt.
Die Dialyseausbeute über der Dialyse-Membran beträgt 1,5 % der vorhandenen Glukose, konstant über den gesammten Meßbereich: Die Membran besteht aus Teflon.

2.1.2.2.4. Die Enzymsäule

Der im Dialysator mit Glukose angereicherte Puffer gelangt nun in die Enzymsäule. Die Enzymsäule ist ein Plexiglasrohr, in dem sich an kleine Tonkugeln fixierte Enzyme, nämlich Glukoseoxidase und Katalase befinden. Die Aufgabe der Katalase ist es, das anfallende Wasserstoffperoxyd aus dem Puffer zu eliminieren.

Ausserdem bewirkt die Coinmobilisation von Katalase eine längere Lebensdauer der Glukoseoxidase.

Wirkung der Katalase:

$$2\ H_2O_2 \xrightarrow{\text{Katalase}} 2\ H_2O + O_2$$

Die Säulenfüllung beträgt ca. 1 Gramm Coinmobilisat.
Mit einer Säulenfüllung kann mehrere Monate gearbeitet werden.

2.1.2.2.4. Die Sauerstoffelektrode

Nach Passage der Enzymsäule fließt der jetzt mit Glukonsäure angereicherte Puffer an einer Sauerstoffelektrode des Clark-Typs vorbei. Das Elektrodensignal wird durch ein Kabel aus der temperatur-stabilen Kammer in den auf der Kammer stehenden Elektronikteil gleitet.

2.1.2.2.5. Das "waste/recycling" - Ventil

In der Enzymsäule wird nur ein Teil der Glukose zu Glukonsäure oxidiert. Hätte man einen geschlossen Kreislauf, würde im Phosphatpuffer eine Glukoseanreicherung stattfinden, die durch eine driftende Nullinie des Elektrodensignals die Meßergebnisse verfälschen würde. Es ist andererseits notwendig, daß vor Meßbeginn der Puffer mindestens 30 min. lang Enzymsäule und Elektrode durchströmt, damit stabile, die Meßergebnisse nicht beeinflussende Strömungsverhältnisse herrschen.

Das "waste/recycling" - Ventil ermöglicht, den bei Meßbetrieb glukosehaltigen Puffer einer Abfallflasche zuzuführen, bei "stand by"-Betrieb den glukosefreien Puffer in die Vorratsflaschen zurückzuleiten, ohne dabei die Strömungsverhältnisse in Enzymsäule und Elektrode zu verändern.

2.1.2.2.6. Das Inversionsventil

Der bisher beschriebene Meßkreislauf weist noch eine Fehlerquelle auf: Im Dialysator diffundiert nicht nur Glukose aus dem Blut-Heparin-Gemisch in den Phosphat-Puffer, sondern in Gegenrichtung auch in wechselnder Menge Sauerstoff, der dann vom Hämoglobin aufgenommen wird. Der Phosphatpuffer hat also, wenn er in die Enzymsäule gelangt, nicht mehr eine maximale Sauerstoffsättigung, sondern bereits ein wechselndes Sauerstoffdefizit.
Das Inversionsventil ermöglicht, im Bereich der Enzymsäule-Elektrode die Strömungsrichtung so umzudrehen, daß einmal zuerst die Enzymsäule und dann die Elektrode, dann wieder zuerst die Elektrode und dann die Enzymsäule angestömt wird. Es wird also vor und nach der Enzymsäule die Sauerstoffspannung gemessen, man kann dadurch exakt den Sauerstoffverbrauch in der Enzymsäule, der ja der Glukose-Konzentration proportional ist, bestimmen. Das gleiche Ergebnis könnte auch mit zwei Elektroden, vor und hinter der Enzymsäule plaziert erreicht werden, die beiden Elektroden müssten aber bezüglich ihrer Kennlinien und ihrer Langzeitstabilität völlig gleich sein, was in der Praxis mit vertretbarem Aufwand sich nicht verwirklichen läßt.

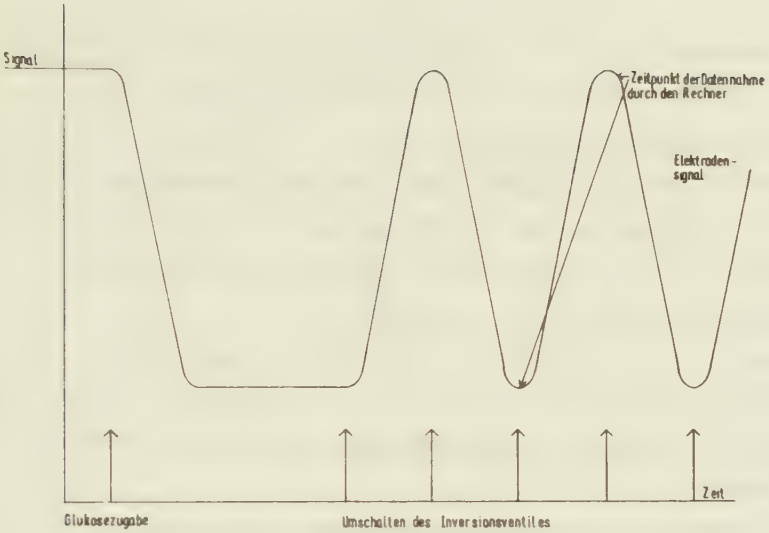


Abb. 4: Schematische Darstellung des Elektrodensignals bei Betätigen des Inversionsventiles.

2.1.2.2.7. Die Pumpe des Meßkreislaufs

Bei der Pumpe des Meßkreislaufs handelt es ich um eine synchron gesteuerte Peristaltik-Schlauchpumpe, die von den Werkstätten der Firma Boehringer Mannheim in Tutzing hergestellt wurde.

2.1.2.2.8. Der Elektronikteil

Der Elektronikteil befindet sich ausserhalb der temperatur-stabilen Kammer, er wurde ebenfalls von der Firma Boehringer Mannheim, Werk Tutzing, entwickelt und gebaut.
Aufgabe des Elektronikteiles ist es, aus der Basislinie des

Elektrodensignals und dem Signaleinbruch bei Sauerstoffverbrauch in der Enzymsäule bei Messung von Glukose die Glukose-Konzentration zu errechnen und anzuzeigen.
Ausserdem steuert die Einheit den Motor des Inversionsventiles. Man kann die Schaltfrequenz stufenlos einstellen, während der Versuche in der Klinik lag sie bei 20 Sek., d.h. der Monitor liefert alle 40 Sek. einen neuen Wert.
Die Anzeige des Wertes erfolgt digital durch Leuchtdioden.
Am Elektronikteil angeschlossen sind zwei Schreiber, die zum einen das direkte Elektrodensignal, zum anderen die errechnete Glukose-Konzentration aufzeichnen.
Der Elektronikteil besteht also im wesentlichen aus einem Verstärker für das Elektrodensignal und einem Rechner.
Zudem sind noch "Alarmfunktionen" eingebaut. Das System ist so programmiert, daß es Sprünge in der Glukose-Konzentration zwischen zwei Meßpunkten von unphysiologischer Größe, bei diesem Gerät von 50 mg/100 ml je Meßpunkt, optisch anzeigt und mit einem abschaltbaren Hupton meldet. Ausserdem kann man Grenzwerte einstellen, deren Unter- bzw. Überschreiten dann ebenfalls gemeldet wird. Das Alarmsystem kann auch an das Überwachungssystem einer medizin. Überwachungsstation angeschlossen werden.
Dieses Alarmsystem ist schon deshalb notwendig, bei Verstopfung des inneren Schlauches der Kanüle oder eines nachgeschalteten Abschnitts des Probenahmesystems Heparin in den Kreislauf des Patienten fließen kann.

2.1.2.2.9. Das Flowmeter

Das Flowmeter dient zur Messung der Fließgeschwindigkeit des Puffers im Meßkreislauf. Zu diesem Zweck kann eine Luftblase durch ein Ventil in das Schlauchsystem des Meßkreislaufes eingebracht werden. Mit einer Stoppuhr kann dann die Geschwindigkeit dieser Luftblase an Hand einer Skala bestimmt werden.

2.1.2.2.10. Das Durchfluß-Gegenstromventil

Durch dieses Ventil kann die Flußrichtung im gesamten Meßkreislauf umgedreht werden, etwa um störende Luftblasen an der Elektrode zu entfernen.

2.1.2.2.11. Die Blasenfalle

Die Blasenfalle soll Luftblasen aus dem Puffer entfernen, bevor diese in Elektrode und Enzymsäule gelangen.

2.1.2.2.12. Der Pulsationsdämpfer

Der Pulsationsdämpfer vermindert die Druckschwankungen, die das Puffergemisch aus der Schlauchpumpe fortleitet.

2.1.3. Die Eichung des Monitors

Das Gerät erfordert eine 2-Punkt-Eichung, bei 0mg/100 ml und etwa bei 300 mg/100 ml Glukose, da auch, ohne daß Glukose in das Meßsystem gelangt, ein von Null verschiedener Wert angezeigt wird. Die Ursache hierfür ist das Inversionsventil. Wird mit dem Gerät gemessen, so wird das Inversionsventil, das bei "stand by"-Betrieb in einer Stellung verbleibt, wieder alle 20 Sek. geschaltet. Durch die somit neu entstehenden Strömungsverhältnisse wird ein Sauerstoffverbrauch in der Enzymsäule vorgetäuscht.
Dieser konstante "off-set" wird bei der Nullcallibrierung gleich Null gesetzt.
Die Eichung für den Wert bei ca. 300 mg/100 ml wird mit Precipath^{R} S (Sollwert nach der Hexokinase-Methode bei 300 mg/100 ml) gemäß dem deklarierten Hexokinase-Wert vorgenommen.
Da es sich bei Precipath^{R} S nicht um eine sterile Lösung handelt, muß nach der Eichung die Braunüle und das Blutentnahmegerät ausgewechselt werden.

2.1.4. Der Meßbereich

Der Meßbereich reicht von 0 mg/100 ml bis ca. 700 mg/100 ml Blutglukose. Durch den Einbau geeigneter Dialysatoren ist eine Erweiterung möglich.

2.1.5. Meßtechnische Daten des beschriebenen Monitors

Flußgeschwindigkeit:

Probenahmesystem:	Heparin-NaCl-Zufluß:	5 ml/h
	Abfluß des Blut-Heparin-Gemisches:	10 ml/h
Meßsystem:	Phosphat-Puffer:	4 ml/h

Blutbedarf: 5 ml/h

Ansprechzeit (= Zeitdauer, bis ein Wechsel der Glukose-Konzentration digital angezeigt wird): ca. 5 min.

Eichung: Zweipunkteichung bei 0 und bei ca. 300 mg/100 ml

linearer Meßbereich: 0 - 700 mg/100 ml

Arbeitstemperatur in der Temperaturkammer: 30°C

Dialyseausbeute: ca. 1,5 %

Umschaltrhythmus des Inversionsventiles: variierbar, während der Arbeit an der Klinik eingestellt auf 20 Sek. pro Ventilstellung (d.h. alle 40 Sek. erscheint an der digitalen Anzeige ein neuer Wert)

Meßdarstellung: kontinuierliche, quasianaloge Stufenkurve auf einem Linienschreiber und digitale Anzeige des Momentanwertes

Puffer: Phosphat-Puffer, 200 mM, pH 6,0

Enzym in der Enzymsäule: Co-Immobilisat GOD/Katalase auf einem anorganischen Träger, ca. 1 Gramm

2.1.6. Flußdiagramm des Glukosemonitors

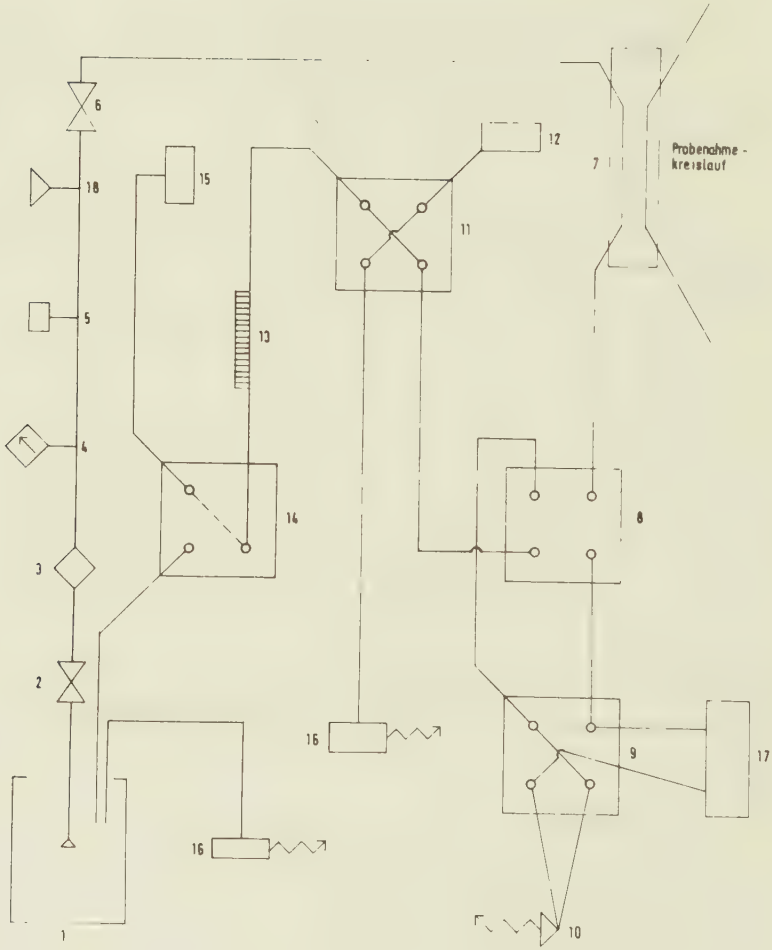


Abb. 5: Flußdiagramm des Glukosemonitors

Zur Abbildung 5 : " Flußdiagramm des Glukosemonitors ":

1 Puffervorratsflasche
2 Quetschhahn
3 Stempelpumpe
4 Manometer
5 Pulsationsdämpfer
6 Quetschhahn
7 Dialysator
8 Durchfluß-Gegenstromventil
9 Inversionsventil
10 Elektrode
11 Umschaltventil für Flowmeter
12 Auffanggefäß für Flowmeter
13 Flowmeter
14 Umschaltventil " recycling-waste "
15 Auffanggefäß " waste "
16 Aquarienluftpumpen
17 Enzymsäule
18 Blasenfalle

2.1.7. Der zweite Glukosemonitor

Der zweite Glukosemonitor unterscheidet sich weder im Meßprinzip noch in den einzelnen Teilen des Meßaufabues vom oben beschriebenen ersten Monitor.
Die Temperaturkammer der Firma Freilinger und Ritschel wurde durch eine Eigenkonstruktion der Boehringer Mannheim ersetzt. Statt der Gegenkühlung mit Wasser wurde ein Luft-Gegenkühlung verwendet. Damit wird das Gerät unabhängig von einem Wasseranschluß. Ausserdem wurden die Aussenmaße wesentlich verkleinert.
Das Probenahmesystem ist bereits im Gerät integriert, ein Platz für den Rechner ist vorgesehen.
Der zweite Monitor ist also wesentlich mobiler, man könnte so ein Gerät in Zukunft auf verschiedenen Stationen eines Krankenhauses einsetzen können.
Eine weitere Neuerung ist das Eichventil, das ermöglicht, ohne Wechsel der Kanüle unter den Bedingungen der Keimfreiheit zu eichen.
Der zweite Monitor wurde nur bei wenigen Versuchen eingesetzt, die Messungen an Patienten und Probanden wurden alle mit dem ersten Gerät durchgeführt.

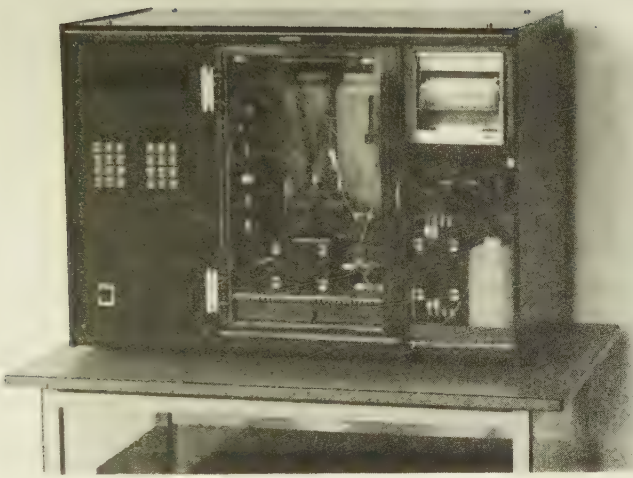


Abb. 6: Der zweite Glukosemonitor

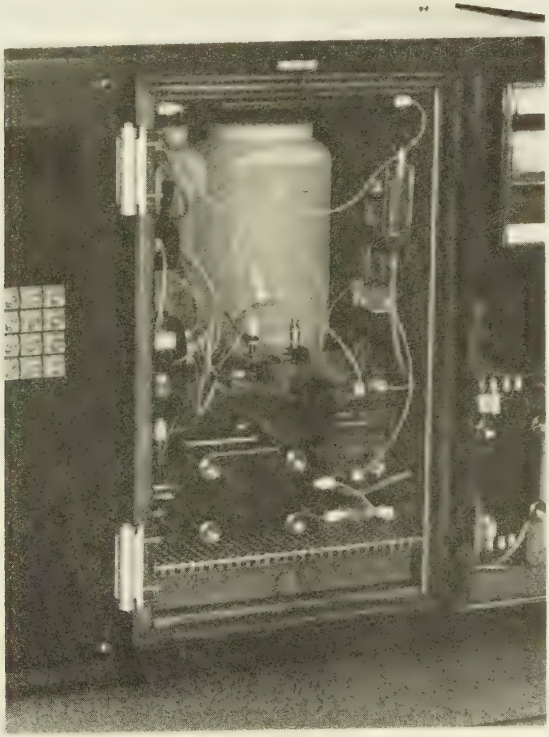


Abb. 7: Der thermostabile Raum des zweiten Glukosemonitors

2.2. Material für die Durchführung der Versuche

2.2.1. Material für den Betrieb des Monitors

- 2 Linearschreiber
- Ein Werkzeugset, das unter anderem einen Schraubenzieher zur Einstellung des Verstärkers und einen Drehmomentschlüssel zum Anziehen der Schrauben am Dialysator enthält.
- Teflonmembran zur Neu-Bespannung der Elektrode
- Dialysemembran
- Co-Immobilisat GOD/Katalase zur Neufüllung der Enzymsäule
- Natriumchlorid (NaCl), Natriumhydrogenphosphat-2-Hydrat (Na_2HPO_4) Kaliumhydrogenphosphat (KH_2PO_4), Natriumazid und Aqua bidest, zur Herstellung eines Pufferkonzentrates, das etwa 12 h vor Gebrauch mit Aqua bidest zur gebrauchsfertigen Phosphatpufferlösung verdünnt wurde.
  Die angeführten Chemikalien waren Produkte der Firma Merck, Darmstadt.
- Pumpenschläuche und Schläuche für die Verbindungen im Monitor

2.2.2. Material für die kontinuierliche Blutentnahme

Gerät zur kontinuierlichen Blutentnahme " X 389 b " der Firma Braun-Melsungen

Braunüle Nr.: 1 der Firma Braun-Melsungen

Rollenpumpe der Firma Ismatec, Zürich

Pumpenschläuche für die Ismatec-Pumpe mit den Markierungen "gelb-orange" und "grün-orange"
Pyrogenfreies Aqua pro Injection 100 ml
Physiolog. NaCl, 500 ml

2.2.3. Material für die Eichung des Monitors

Precipath^{R}S, Firma Boehringer Mannheim
Preciset^{R}, Firma Boehringer Mannheim, in den Konzentrationen 50 mg/100 ml, 100 mg/100 ml, 150 mg/100 ml, 200 mg/100 ml, und 300 mg/100 ml Glukose.

2.2.4. Material für die Versuche mit Blutkonserven

Blutkonserven
Glukosteril, Traubenzucker 50 %, Fresenius^{R}
^{125}J-Insulin

2.2.5. Material für die Glukosebelastungen

Dextro OGT^{R}, 400 ml, Boehringer Mannheim

2.2.6. Sterilisation

Zur Sterilisation der"Geräte zur kontinuierlichen Blutentnahme" wurde der mit Äthylen-oxid arbeitende Sterilisator der Klinik verwendet.

2.3. Die Probanden

Die Probanden lassen sich in zwei Gruppen aufteilen:

2.3.1. Die erste Gruppe der Probanden

Es handelt sich um Patienten, bei denen aus diagnostischen Gründen Blutzuckerprofile erstellt wurden.
Die Patienten wurden an den Monitor angeschlossen, um erste Aussagen über die Monitorwerte im Vergleich zu den Werten nach Hexokinase-Methode und über die Funktionstüchtigkeit des Gerätes bei Messungen am Patienten machen zu können.
An drei Patienten wurden 3-stündige Messungen vorgenommen, während einer oralen Glukosebelastung oder einer Insulinbelastung. Bei drei weiteren Patienten wurden 25-stündige Messungen vorgenommen. Diese Probanden hielten Bettruhe, nahmen ihre gewöhnlichen Mahlzeiten zu sich und erhielten ihre üblichen Insulindosen. Für die 25-stündigen Messungen wurden die Patienten ausgesucht, die starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels aufwiesen, und so Meßergebnisse über einen großen Teil des Meßbereichs erwarten ließen.
Bei sämtlichen Probanden wurde aus dem Arm venöses Blut entnommen, und nach der HK-Methode untersucht.

Alle Probanden wurden über das experimentelle Vorgehen aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

2.3.2. Die zweite Gruppe der Probanden

Diese Gruppe umfasst 15 Probanden, 8 männliche und 7 weibliche.
Die Probanden waren gesund und normalgewichtig.
Sie waren über das experimentelle Vorgehen aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständnis-Erklärung.
Alle Probanden wurden vor Versuchsbeginn untersucht.
Bei allen Probanden wurde eine Familien- und eine Eigenanamnese erhoben.
Bei der anschließenden Aufstellung der Pr banden werden neben allgemeinen Angaben nur pathologische Befunde erwähnt.

Jeder Proband wird mit einem großen Buchstaben gekennzeichnet, auf den Buchstaben J wird wegen der Verwechslungsgefahr verzichtet.

Die hier aufgeführten Probanden wurden alle nach dem gleichen Schema zwei oralen Glukosebelastungen unterworfen.
Auf den genauen Zeitplan dieser Versuche wird in 2.3.2.2. eingegangen.

2.3.2.1. Klinische Daten der Probanden der zweiten Gruppe

Die klinischen Daten der Probanden der zweiten Gruppe sind der Tabelle zu entnehmen.
Unter der Rubrik Medikamente wurden regelmäßig genommene Medikamente aufgeführt.
Die Probanden A und B, sowie die Probanden E und K sind Geschwister.

2.3.2.2. Ablauf der Versuche mit den Probanden der zweiten Gruppe

Die Probanden wurden morgens nüchtern in die Klinik einbestellt. Sie hielten während der gesamten Versuchsdauer Bettruhe und nahmen außer dem Glukosetrank vormittags und nachmittags nichts zu sich. In eine Vene des rechten Unterarmes wurde die doppelläufige Kanüle für den Unterarm gelegt, während links eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung angelegt wurde. Diese sollte den venösen Zugang offenhalten, damit man in Abständen Blut für die Hormonsbestimmungen und der vergleichenden Glukosebestimmung nach der Hexokinase-Methode gewinnen konnte. Der Blutverlust für den Probanden betrug insgesamt 420 ml, wobei 60 ml auf die kontinuierliche Blutglukosemessung entfielen.

Tabelle 1: Klinische Daten der Probanden der zweiten Gruppe:

Proband	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Blutdruck mm Hg	Geschlecht	Besonderheiten	Medikamente
A	26	74	183	100/80	männlich	blande Struma diffusa	1x1 Novothyral
B	23	62	168	95/60	weiblich	blande Struma diffusa	-
C	18	47	162	90/60	weiblich	Großmutter Diabetes Typ II	Sequilar 28
D	18	72	184	130/80	männlich	-	-
F	20	60	179	95/60	männlich	Großmutter Diabetes Typ II	-
F	18	60	169	140/80	männlich	blande Struma diffusa	-
G	20	70	185	110/50	männlich	-	-
H	20	77	182	135/80	männlich	blande Struma diffusa	-
I	18	53	160	110/80	weiblich	-	-
K	19	57	176	140/80	männlich	Großmutter Diabetes Typ II	-
L	19	76	185	135/75	männlich	-	-
M	18	58	169	115/70	weiblich	-	-
N	27	53	157	120/80	weiblich	blande Struma diffusa	1/2x1 Novothyral
O	18	54	159	100/70	weiblich	blande Struma diffusa	1/2x1 Novothyral, Sequilar 28
P	23	47	165	100/60	weiblich	-	-

Das Blut wurde im selben Raum zentrifugiert und das Serum für die spätere Bestimmung eingefroren.
Der Beginn der Glukosebelastungen war etwa 10.00 Uhr und 16.00 Uhr. Während jeder Belastung erfolgten aus dem linken Arm 7 Blutentnahmen in halbstündigem Abstand.
Die Blutentnahmen wurden mit 1 bis 7 für die vormittägliche, und mit 8 bis 14 für die nachmittägliche Belastung gekennzeichnet.
Über die frühe Nachmittagszeit blieb der Proband am Monitor angeschlossen, es wurde jedoch kein Blut abgenommen.
Wert 1 und 8 sind Nüchternwerte, sofort nach Blutentnahme 1 und 8 wurde der Glukosetrank gegeben.

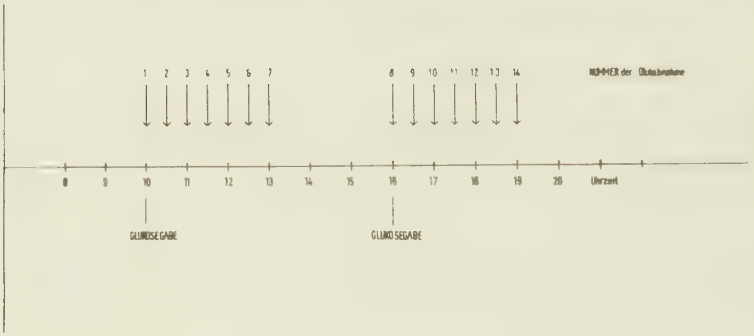


Abb. 6: Schematische Darstellung des Ablaufs der beiden Glukosebelastungen.

2.4. Analytik

1. Glukosebestimmung: enzymatisch, Hexokinasemethode, halbautomatisch
2. Phosphor: Phosphor-Molydänsäure Hg 5 7 8
3. Serumkreatinin: Jaffe-Reaktion, nach Adsorption an Fullerde Cd 509
4. Alkalische Phosphatase kinetisch, 25°C, opt. Hg 405
5. Natrium: Flammenphotometrie, interner Lithiumstandard
6. Kalium: Flammenphotometrie, interner Lithiumstandard
7. Kalzium: Atomabsorptions !Spektrophotometrie
8. Hämoglobin: Coultercounter
9. Erythrocyten: Coultercounter
10. HbE: Coultercounter
11. Leukozyten: Coultercounter
12. Insulin: (58)
13. TSH: (104)
14. hGH: (
15. Prolaktin: (
16. Cortisol:
17. freie Fettsäuren: Die NFS werden mit Chloroform als Cu3-Salze extrahiert, die Kupferseifen mit Diäthyldithiocarbaminat in einen Kupferkomplex überführt und kalorimetrisch bestimmt. (35,40)

3. ERGEBNISSE

3.1 Zuverlässigkeit des Probenahmesystem

3.1.1. Prüfung, ob der Austausch der Probenahmekanüle oder der Schläuche der Ismatecpumpe Einfluß auf den Meßwert hat.

3.1.1.1. Austausch der Probenahmekanüle

Wie in 2.1.1. beschrieben, besteht die doppellumige Kanüle aus zwei Teilen. Die steril verpackte Braunüle wird nur einmal verwendet, das Gerät zur kontinuierlichen Blutentnahme jedoch nach Gebrauch gereinigt und sterilisiert. Es kommt also bei jeder Messung zu einer neuen Kombination Braunüle-Blutentnahmegerät.
Ausserdem handelt es sich bei der Eichlösung u eine nicht sterile Lösung. Es kann deshalb nicht mit der selben doppellumigen Kanüle Eichung und Messung vorgenommen werden.
Es muß daher überprüft werden, ob bei Verwendung mehrerer Braunülen Nr.: 1 der Meßwert konstant bleibt.
Für den Versuch wurden verwendet:

acht " Geräte zur kontinuierlichen Blutnentnahme " der Firma Braun-Melsungen,
ein Blutpol, hergestellt aus Vollblut, welches am selben Tag verschiedenen Probanden abgenommen wurde.

Das Blut wurde heparinisiert und mit einem Magnetrührer in leichter Bewegung gehalten.

Nach der HK-Methode wird zu Versuchsbeginn und sieben Stunden später zu Versuchsende die Glukose des Blutpooles bestimmt.

Die Werte waren im Mittel 114 mg/100 ml zu Beginn und 87 mg/100 ml zum Ende.

Die verwendeten Blutentnahmegeräte werden mit den Ziffern 1 bis 8 bezeichnet, die Braunülen mit den lateinischen Zahlen I bis IV.

Mit der Kombination 1/I wurde die Eichung des Monitors mit Precipath S vorgenommen.

Dann wurde mit dem Monitor mit wechselnden Kombinationen der Glukosewert des Blutpools gemessen.

Es folgt eine Übersicht über die vorgenommen Kombinationen von Blutentnahmegeräten und Braunülen, sowie die damit gemessenen Werte:

Blutentnahmegerät	Braunüle	Meßwert
1	I	108
2	I	106
2	II	104
3	III	100

zwischen diesen und den nächsten Messungen liegt eine 3,5-stündige Pause

3	III	94
4	III	94
5	I	92
5	III	89

Blutentnahmegerät	Braunüle	Meßwert
6	III	89
6	IV	89
7	IV	87
7	I	83
8	I	76
8	IV	78

Die angegebenen Werte des Glukosemonitors sind Mittelwerte, die über eine Zeit von etwa fünf Minuten je Kombination gemessen wurden. Die Schwankungsbreite der Werte betrug maximal ± 2 mg/100 ml.

Es zeigt sich, daß zwar über die gesamte Versuchsdauer die Glukose im Blutpool kontinuierlich abnimmt, wie auch die Hexokinase-Werte bewiesen (s.o), daß aber zwischen den einzelnen Kombinationen Braunüle-Blutentnahmegerät keine signifikanten Unterschiede gemessen werden konnten.

Es muß also zur Eichung und Messung nicht die identische doppellumige Kanüle verwendet werden.

3.1.1.2. Die Schläuche der Ismatec-Pumpe

Das Verhältnis von Blut zu Heparin-Kochsalzlösung im Probenahmesystem soll im Idealfall 1:1 sein. Es ist nicht nötig, daß dieses Verhältnis immer besteht, nur muß es vom Zeitpunkt der Eichung bis zum Ende der Messung konstant bleiben, weil sich durch ein Verschieben des Verhältnisses auch die Meßwerte ändern.
Allerdings darf der Blutanteil auch nicht unter einem Prozentsatz von etwa 30 % liegen, weil sonst das Elektrodensignal so schwach ist, daß es im Verstärker nicht mehr hochverstärkt werden kann.
Bei der Ismatec-Pumpe werden folgende Schläuche verwendet: " grün-orange " und " gelb-orange ". Die Kaliber der Schläuche sind so gewählt, daß ein Verdünnungsverhältnis von 1 : 1 entstehen sollte.

Versuche zur Überprüfung des Verdünnungsverhältnisses:

Es wird ein schon längere Zeit benütztes Schlauchpaar verwendet. Es wurde über den Verdünnungschlauch Precipath^{R} in die Kanüle gepumpt, die ihrerseits in einem Precipath^{R} gefülltem Gefäß stand. Dadruch wurde erreicht, daß durch den Schlauch " Blut-Heparin-Gemisch " unverdünnt Precipath gefödert wurde.
Die digitale Anzeige zeigte Werte zwischen 728 und 730 mg/100 ml. Der Monitor wurde, um leichter rechnen zu können, für diese Werte auf 600 mg/100 ml kalibriert.

Durch den Verdünnungsschlauch wurde dann statt Precipath^{R} Kochsalzlösung gepumpt. Der zu erwartende digitale Wert bei einem angenommenen Verdünnungsverhältnis 1 : 1 wäre 300 mg/100 ml. Die erreichten Werte waren (in mg/100 ml):

Für Precipath^{R} unverdünnt:

600, 600, 602, 601, 600, 600, 602. (601 ± 0,4)

Für Precipath mit Zupumpen von physiologischer Kochsalzlösung:

151, 148, 145, 144, 141, 140, 138, 139, 140, 137, 138, 138, 135, 136, 137, 135, 135, 135, 132, 136, 135, 134, 135.(139 ± 1,0)

Dieses Schlauchpaar würde also nicht 50 % Blut und 50 % Heparin/Kochsalzlösung fördern, sondern nur 23,1 % Blut, und 76,9 % Heparin/Kochsalzlösung.

Für ein weiteres, schon länger benütztes Schlauchpaar ergaben sich folgende Werte:

Für Precipath^{R} unverdünnt:

600, 601, 599, 600, 600, 602, 600. (600 ± 0,4)

Für Precipath mit Zupumpen von physiologischer Kochsalzlösung:

163, 165, 167, 168, 168, 169, 163, 166, 162.(165 ± 0,9)

Dann wurde das erste Schlauchpaar umgedreht, die Walzen der Ismatec-Pumpe bearbeiteten nun einen Abschnitt der Schläuche, der vorher noch nie beansprucht wurde.

Werte für Precipath^{R} unverdünnt:

591, 594, 597, 598, 599, 600, 600, 601, 599, 600.(598 ± 1,0)

Für Precipath mit Zupumpen von physiologischer Kochsalzlösung:

279, 281, 284, 285, 288, 287, 288, 288, 288, 287, 286, 289, 288, 288, 287.(286 ± 0,7)

Das zweite Schlauchpaar würde danach 27,5 % Blut, den Rest Kochsalz/Heparingemisch, das erste Schlauchpaar umgedreht 47,8 % Blut, den Rest Kochsalz/Heparin fördern.

Das Verhalten eines Schlauchpaares wurde ebenfalls überprüft.

Die Werte für Precipath^{R} unverdünnt (in mg/100 ml):

605, 607, 605, 604, 605, 606, 605, 605, 604, 605.(605 $\pm$ 0,3)

Die Werte für Precipath verdünnt, sofort nach Versuchsbeginn:

277, 280, 278, 281, 280, 280, 277, 279, 280.(245 $\pm$ 0,4)

15 Minuten nach Versuchsbeginn zeigte sich ein etwa 10 Minuten dauernder Abfall der Werte. Diese pendelten sich dann auf ein neues Plateau ein.

Die Werte des neuen Plateaus:

244, 246, 246, 245,244, 246, 243, 244, 244, 244, 245.(245 $\pm$ 0,4)

Werte etwa eine Stunde nach Versuchsbeginn:

244, 246, 247, 246, 244, 244, 245, 245, 244, 246.(245 $\pm$ 0,4)

Der fiktive Blutanteil wäre für dieses Schlauchpaar zuerst 46,1 % gewesen, nach Erreichen des Plateaus 45,5 %, was auch dem Prozentsatz eine Stunde nach Versuchsbeginn entspricht.

Bei einem Versuch über 15 Stunden blieben die Werte ebenfalls nach einem anfänglichen Abfall die gesamte Versuchsdauer konstant.

Fazit:

Ein völlig unbenutztes Schlauchpaar benötigt eine gewisse Zeit mechanischer Beanspruchung, bis es in konstantem Verhältnis fördert. Bei einem schon länger benützten Schlauchpaar verringert sich der Blutanteil langsam, bis eine Messung nicht mehr möglich ist. Die Grenze liegt ungefähr bei 30 %.

Es wurden daher alle Schläuche, bevor sie zum erstenmal bei einer Messung verwendet wurden, zwei Stunden in die Pumpe gespannt und durch diese mechanisch beansprucht.
Jeder Schlauch wurde nur 20 Stunden verwendet.
Auf Grund dieser beiden Maßnahmen kann man davon ausgehen, daß die Pumpe in konstantem Verhältnis förderte.

3.1.2. Prüfung, ob seitlicher Druck auf die doppellumige Kanüle Einfluß auf das Verdünnungsverhältnis hat.

Verweilt eine doppellumige Kanüle längere Zeit in einer Vene eines Probanden, so ändert sie, nicht zuletzt wegen der minimalen Armbewegungen des Probanden, ihre Lage. Sie wird zeitweise der Venenwand anliegen, es werden seitliche Druckkräfte auf die Kanüle auftreten, die möglicherweise Einfluß auf die Verdünnung des Blutes haben kann.
Auf Grund dieser Vorstellung wurde folgender Test gemacht: Blut von einer Blutkonserve wurde auf dem Magnetrührer in leichter Bewegung gehalten. Dem Heparin-Kochsalzgemisch war J 125 Insulin beigefügt. Die Kanüle wurde in einer Halterung befestigt und ragte zuerst frei in das Blut. Später wurde sie mit der Halterung an die Wand des Becherglases gedrückt. In Abständen von 5 Minuten wurde nach der Ismatec-Pumpe das Blut-Heparingemisch aufgefangen und jeweils 4 Tropfen in ein Eppendorf-Gefäß in ein Gamma-Zählgerät, die Zählrate bestimmt.

Zählraten ohne seitlichem Druck:

336, 282, 294, 271, 267, 309, 278, 262, 274, 278, 279, 267.

Mittelwert: 283 ± 6 (X ± SEM)

Zählraten mit konstantem seitlichen Druck:

287, 247, 282, 273, 276, 273.

Mittelwert: 273 ± 6 (X ± SEM)

Wenn man die Zählraten fortlaufend betrachtet, so läßt sich kein Einbruch bei Einsetzen des seitlichen Druckes nachweisen. Dieser Test läßt auch die Aussage zu, daß seitliche Druckkräfte nicht für die Schwankungen verantwortlich sein können, die später bei den Versuchen direkt an Probanden beschrieben werden.

3.2. Die Zuverlässigkeit des Meßsystems

Um die Zuverlässigkeit der mit dem Glukosemonitor gewonnen Ergebnisse zu überprüfen, wurden die Glukosewerte mit den Werten nach der HK-Methode statistisch verglichen.
Um vergleichbare Meßergebnisse über einen möglichst großen Meßbereich zu erhalten, wurde folgender Versuchsaufbau gewählt:

In einem Becherglas befand sich Konservenblut. das durch Zusatz von 50 %-iger Glukoselösung auf einen Glukosewert von etwa 500 bzw. 600 mg/100 ml gebracht wurde. Durch das Probenahmesystem wurde kontinuierlich Blut in den Monitor zur Glukosebestimmung abgepumpt, gleichzeitig in etwa 10-minütigem Abstand Blut zur Glukosebestimmung nach der Hexokinasemethode entnommen. Der hierdurch entstehende Volumenverlust wurde durch Zupumpen glukosearmen Konservenblutes ersetzt, wodurch eine stetige Abnahme des Glukosespiegels, etwa einer Exponentialfunktion folgend, erreicht wurde. Um im Becherglas eine gute Durchmischung zu erreichen, stand dieses auf einem Magnetrührer. Da es während des Versuches zur Bildung von Gerinnseln kam, wurde noch Heparin zugesetzt.

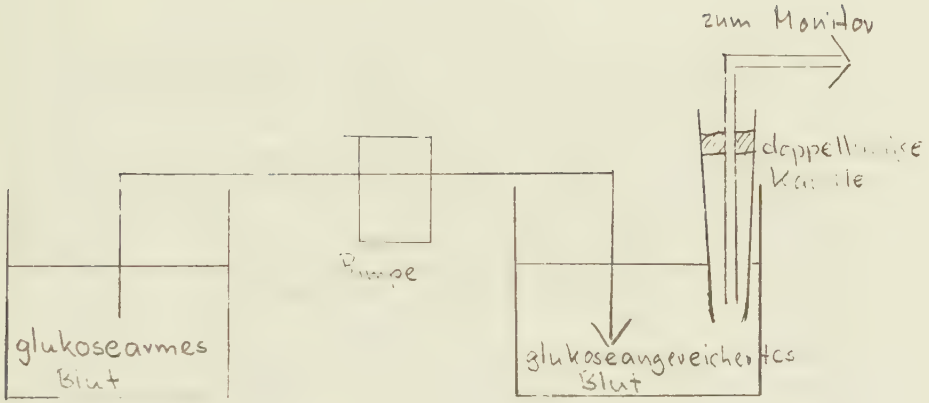


Abb. 7: Versuchsaufbau im Schema

Da der Glukosemonitor mit einer zeitlichen Verzögerung zwischen Probenahme und digitaler Anzeige der Wertes von 5 Minuten arbeitet, wurde um diesen Zeitraum nach Entnahme einer Probe für die HK-Bestimmung der Monitorwert an der digitalen Anzeige abgelesen.
Dieser Versuch wurde zweimal durchgeführt, beim zweiten Mal wurde das glukosearme Konservenblut im Laufe des Versuches durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt, um mit den Werten auch in den hypoglykämischen Bereich zu gelangen.

1. Versuch		2. Versuch	
Hexokinase	Monitor	Hexokinase	Monitor
451	465	631	649
417	432	562	582
373	383	532	548
347	362	494	527
316	334	427	433
301	312	402	416
286	294	390	393
256	270	357	346
240	252	339	331
232	238	314	325
222	225	278	283
212	218	280	272
206	213	275	264
Vorlage 1 + 2 verdünnt		232	238
178	180	222	229
161	168	213	215
148	152	181	184
138	144	171	176
133	137	164	164
Vorlage nur physiolog. NaCl			
		138	138
124	131	133	130
108	112	127	123
86	86	101	100
		92	89
		84	82
		69	70
		65	61
		58	56
		44	46

Tab. 2: Die Glukosewerte für den Versuch von 2.3. zur Überprüfung der Zuverlässigkeit des Meßsystems.

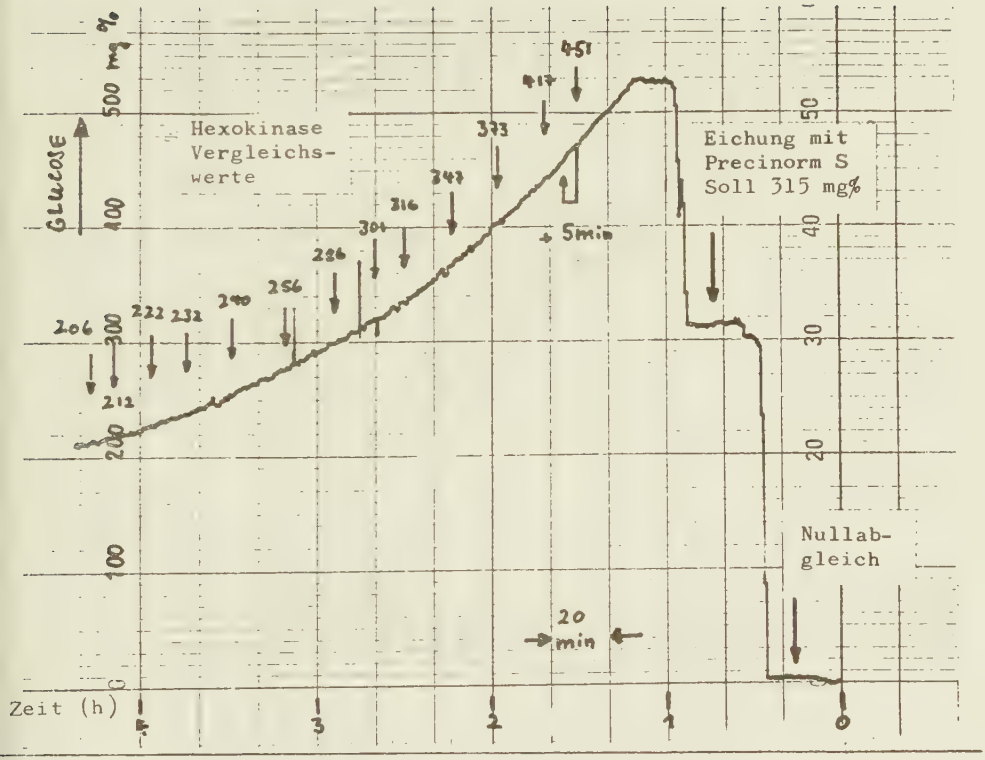


Abb. 8: Glukogramm des ersten Versuches.
Die Hexokinase-Vergleichswerte sind handschriftlich eingetragen.
Zum Vergleich mit dem Monitor muß wegen der Verzögerungszeit des Monitors, wie eingetragen, der Wert 5 min. nach Probenahme herangezogen werden.

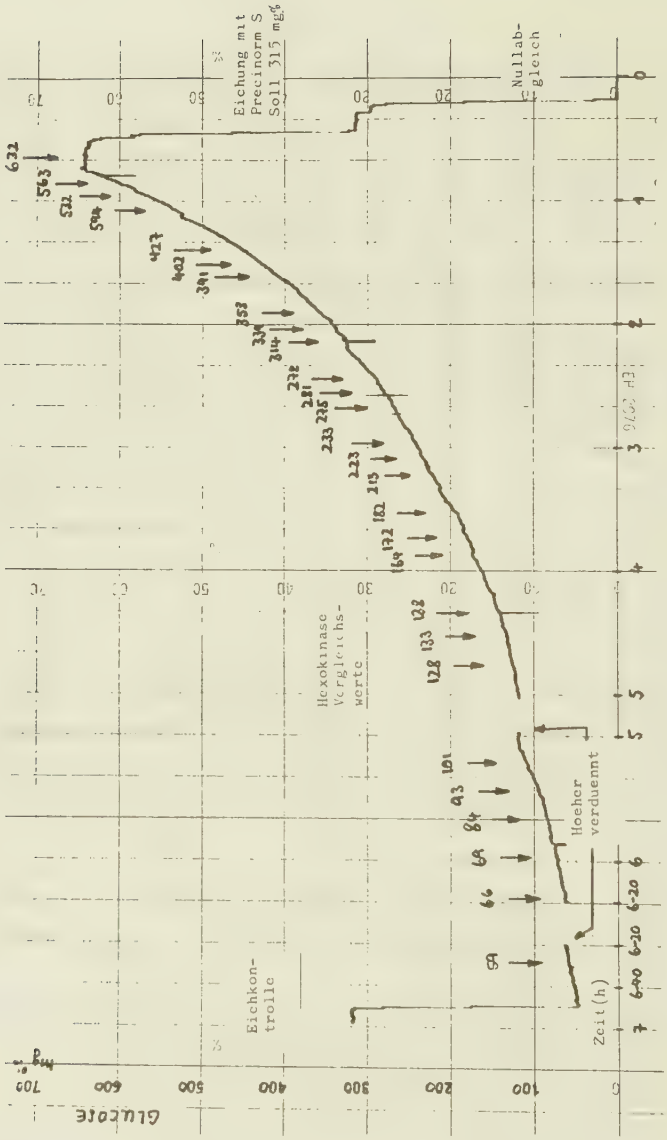


Abb. 9: Das Glukogramm des zweiten Versuches

Die statistische Auswertung:

Für die Regressionsgeraden ergaben sich folgende Werte:

x = HK-Methode

y = Glukosemonitor

(y = ax + b)

1. Versuch: a = 1,04 ± 0,0006 b = - 1,6 ± 1,6 mg/100ml r =0,9996

2. Versuch: a = 1,039 ± 0,0008 b = - 5,7 ± 2,5 mg/100ml r =0,9992

Nach diesen Ergebnissen sind die Monitorwerte maximal 4 %
zu hoch.

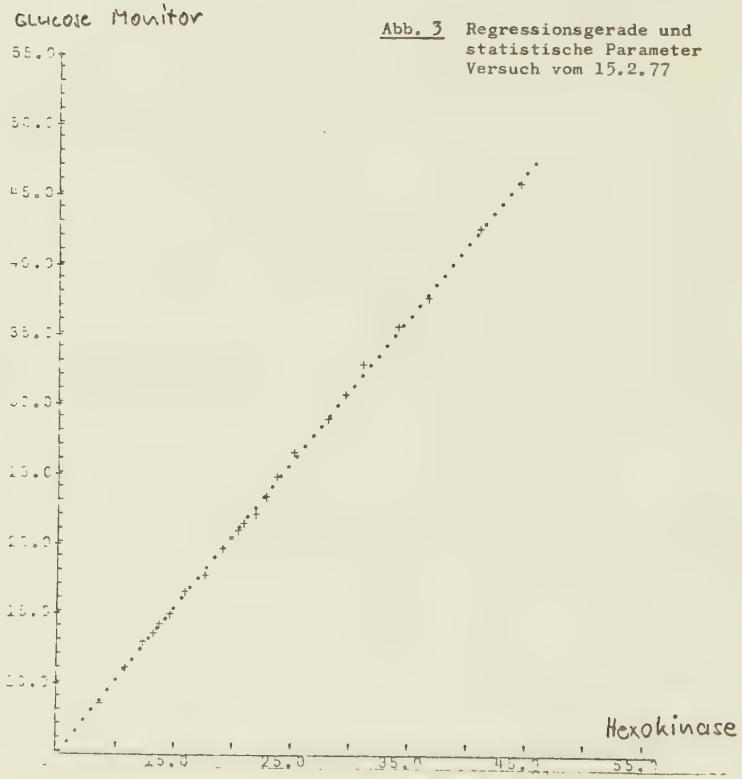


Abb. 3 Regressionsgerade und statistische Parameter Versuch vom 15.2.77

Abb. 10: Regressionsgerade des ersten Versuches; die Werte sind in mg/100 ml angegeben.

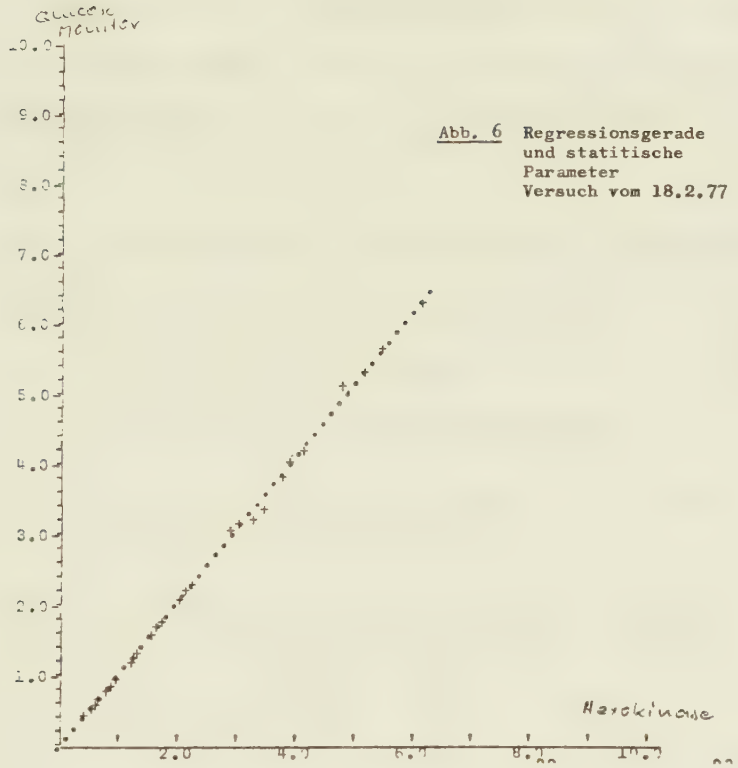


Abb. 6 Regressionsgerade und statitische Parameter Versuch vom 18.2.77

Abb. 11: Regressionsgerade des zweiten Versuches.

3.3. Die Messungen an den Probanden

3.3.1. Die dreistündigen Messungen

Ziel dieser Messungen war es, zu sehen, ob sich die gute Übereinstimmung zwischen HK-Werten und Glukosemonitorwerten aus dem in vitro-Versuch 3.2. auch bei Messungen an Probanden wiederfinden läßt.
Ausserdem sollte ein erster Überblick über Störungen und Störhäufigkeit bei der kontinuierlichen Blutentnahme gewonnen werden.

3.3.1.1. Die Messung am Probanden D.G.

Der Patient D.G., Akromegalie, Zustand nach Entfernung des Hypophysetumors, wurde während einer oralen Glukosbelastung gemessen.
Die gewonnenen Werte (Glukose in mg/100 ml):

Minuten:	0	30	60	120	180
HK.:	107	149	164	137	105
Monitor:	105	135	k.W.	130	105

Ablauf des Versuches:

Der Monitor lief 30 Minuten einwandfrei, 20 Minuten nach Einnahme des Glukosetranks war ein annähernd linearer Anstieg der Blutglukose von 90 mg/100 ml bis auf 120 mg/100 ml zu sehen. Dann setzte eine Störung ein, der angezeigte Zuckerspiegel fiel innerhalb von 15 Minuten auf 20 mg/100 ml ab, wobei der Patient klinisch keine Anzeichen einer Hypoglykämie bot.

Ursache der Störung war ein Gerinnsel, das sich in dem Metall-Verbindungsstück zwischen Ismatec-Pumpen-Schlauch befand. Bei 65 Minuten wurde das Gerinnsel entfernt, der angezeigte Zuckerwert stieg innerhalb von 2 Minuten auf 210 mg/100ml. Diese Störung ist der Grund, daß es für den 60-Minuten Hexokinasewert kein vergleichbarer Monitorwert vorliegt.
Die Monitorwerte fielen dann bis zum Zeitpunkt 160 Minuten annähernd linear auf 90 mg/100 ml, um dann leicht bis zu 105 mg/100 ml beim 180 Minutenwert wieder anzusteigen.
Es stellte sich heraus, daß ein Papiervorschub von 1 cm/5 min im Schreiber zu schnell ist, die Übersichtlichkeit geht schon bei einer Versuchsdauer von 3 Stunden verloren.

3.3.1.2. Die Messung am Probanden A.H.

Patient A.H., partielle HVL-Insuffizienz, wurde einer i.v. Insulinbelastung unterzogen. Der Patient wurde mit 10 Einheiten Altinsulin belastet, nach 50 Minuten wurden noch einmal 10 Einheiten nachiniziert.

Die gewonnen Werte (Glukose in mg/100 ml):

Minuten:	- 15	0	30	40	70	100	130
HK:	95	92	66	67	56	87	90
Monitor:	82	80	60	58	45	61	62

Ablauf des Versuches:

Die Messung selbst lief störungsfrei, eine Verstopfung trat nicht auf.

Die Aufzeichnung des Schreibers zeigt eine lineare Erniedrigung des Glukosespiegels, die bei 30 Minuten in ein Plateau ausläuft. Die neuerliche Insulininjektion bewirkt einen weiteren Abfall bis 70 Minuten, zwischen 80 und 100 Minuten erfolgt ein linearer Anstieg bis zum Endwert.

Prozentsatz des HK-Wertes, den der Monitor anzeigt:

Minuten:	- 15	0	30	40	70	100	130
Prozents.:	86	86	90	86	70	70	68

Auffallend ist, daß der Monitorwert zwar permanent, aber nicht um einen konstanten Betrag zu nieder ist.
Da der Monitor selbst fehlerfrei lief, ist eine Störung im Sinne einer Änderung des Verdünnungsverhältnis Blut/Heparin wenig wahrscheinlich. Wäre ein sich an der Kanülenspitze bildender Thrombus die Ursache, so hätte man mit einem langsam fallenden Prozentsatz der Werte zu rechnen, nicht schon mit einem zu niederen ersten Wert.
Die Störung setzte unmittelbar nach Legen der Braunüle ein, und hat, wie man an den Prozentsätzen ablesen kann, keine Tendenz. Die Störung muß unmittelbar mit der Lage des Blutentnahmegerätes in der Vene zu tun haben, eine plausible Erklärung wäre eine flotierende Venenklappe.
Eine Beeinträchtigung des Blutentnahmegerätes durch Seitendruck, von der Venenwand ausgeübt, scheidet aufgrund der Vorversuche aus. Eine weitere denkbare Ursache wäre eine partielle Verlegung der Kanülenöffnung durch die Venenwand.

3.3.1.3. Messung am Probanden L.L.

Der Patient L.L. wurde zum Ausschluß eines asymptomatischen Diabetes mellitus einer oralen Glukosebelastung unterzogen.

Die gewonnenen Werte (Glukose in mg/100 ml):

Minuten:	0	60	120	180
HK:	87	110	138	113
Monitor:	80	120	121	kein Wert

Der Verlauf der Messung:

Bei 160 Minuten schlagartiger Abfall des Glukosemonitorwertes auf 10 mg/100 ml. Ein Verlagern der Probenahmekanüle brachte keine Änderung, bei der daraufhin erfolgten Entfernung der Kanüle zeigte sich an der Kanülenspitze ein etwa 1 mm langer Thrombus, der die Eintrittsöffnung verlegte.
Bei 80 Minuten drehte der Patient den Arm mit der Kanüle, es erfolgte Abfall um 30 mg/100 ml.
Bei 130 Minuten brachte die Versuchsperson den Arm wieder in die alte Stellung, der Monitorwert zeigte keine Veränderung. Bei Entfernung der Kanüle wurde kein weiterer Thrombus festgestellt.

Der eben beschriebene Abfall bei 80 Minuten bei Positionswechsel des Armes kann wieder als Hinweis verstanden werden, daß eine wichtige Fehlerquelle in der Interaktion zwischen Vene und Probenahmekanüle liegt.

3.3.2. Die 24-stündigen Messungen an den in 2.3.1. beschriebenen Probanden

Um vergleichbare Werte nach der Hexokinasemethode zu erhalten, wurde in unregelmäßigen Abständen Blut aus dem Blutentnahmegerät entnommen. Auf eine enggestaffelte Gewinnung von Vergleichswerten wurde verzichtet, weil diese, durch das Blutentnahmegerät entnommen, eine zu große Störung der Glukogramme bedeutet hätte, den Probanden andererseits nicht eine Infusion mit physiol. Kochsalzlösung am anderen Arm zugemutet werden sollte.

Eine Eichung des Systems wurde nur zu Beginn vorgenommen, weil das Eichventil, das ohne Gefährdung des Probanden auch während des Laufes zu Eichen gestattet, noch nicht zur Verfügung stand.

Um einen Anhalt zu gewinnen, nach wieviel Betriebsstunden eine neue Eichung notwendig wäre, wurde nach Beendigung des Versuches am Probanden noch einmal Precipath^{R} gemessen (im Glukogramm mit " Eichkontrolle " gekennzeichnet).

Die Precipath^{R}-Werte der Eichkontrolle waren im Mittel um 9,2 % niedriger als die Ersteichung zu Beginn der Messung.

Im folgenden werden Glukogramme von 3 Patienten mit Typ I Diabetes gezeigt.

3.3.2.1. Die Messung am Probanden H.E.

Proband H.E., männlich, 34 Jahre, Typ I Diabetes, seit 9 Jahren insulinpflichtig.

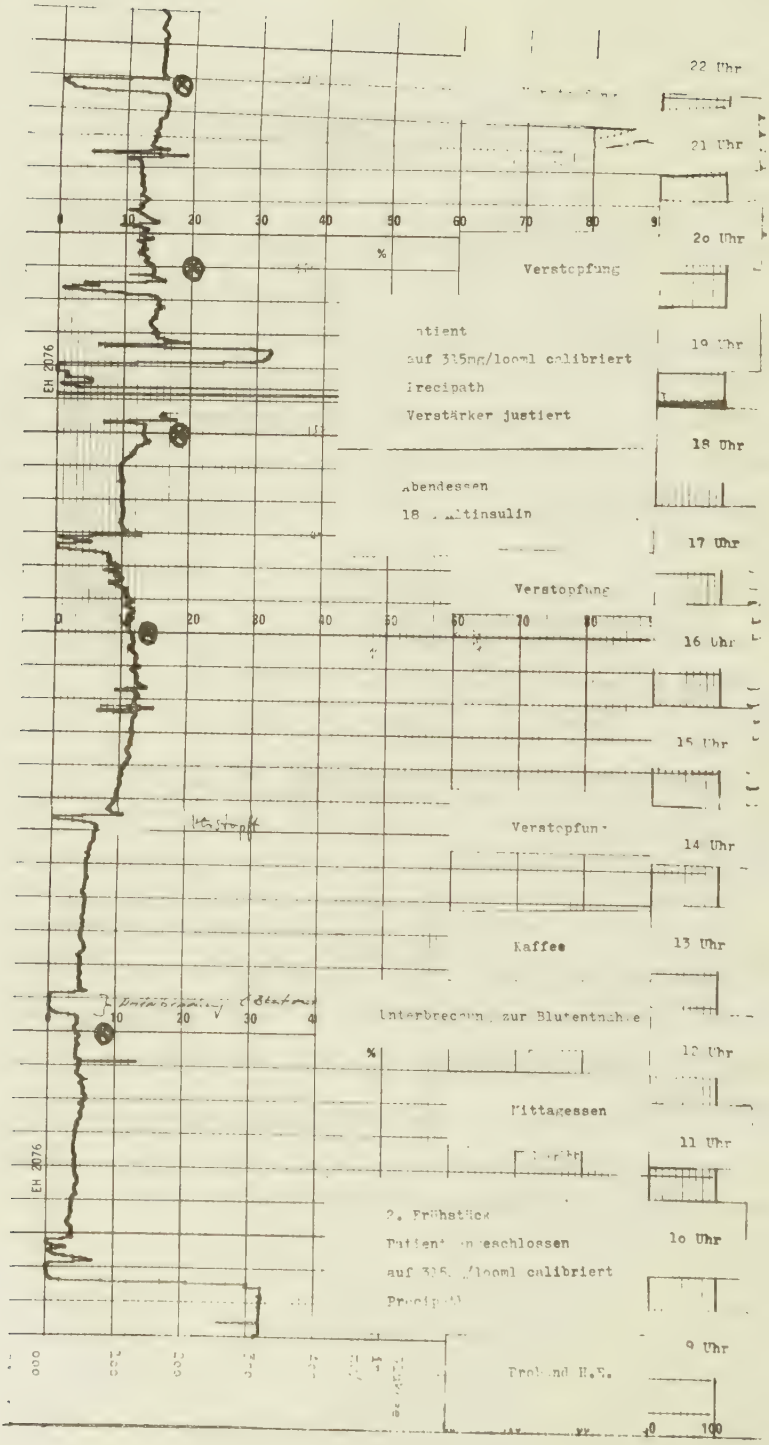
Die Werte der Blutglukose, in mg/100 ml angegeben:

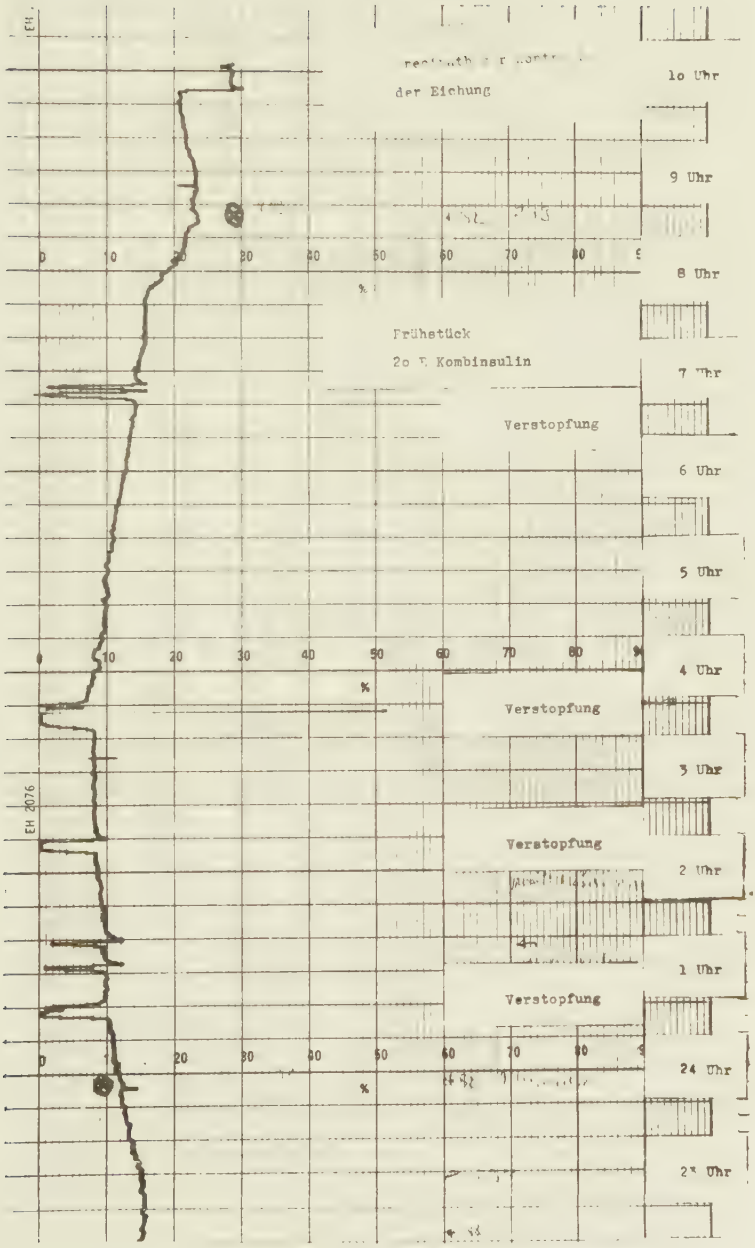
Hexokinase	Monitor	Monitor/Hexokinase in %
84	41	48%
147	115	62%
183	130	71%
200	140	70%
179	155	87%
91	120	131%
289	235	81%

Die Monitorwerte betrugen durchschnittlich 79% der Hexokinasewerte.

Einzelheiten des Laufes sind dem Glukogramm zu entnehmen. Der Zeitpunkt der Blutentnahme zur Kontrolle nach der HK-Methode ist mit einem eingekreisten Kreuz markiert, wobei durch das Kreuz gleichzeitig die Höhe des Hexokinase-Wertes dargestellt ist.

Umseitig Abb. 12: Glukogramm des Probanden H.E.


22 Uhr
21 Uhr
2o Uhr
19 Uhr
18 Uhr
17 Uhr
16 Uhr
15 Uhr
14 Uhr
13 Uhr
12 Uhr
11 Uhr
1o Uhr
9 Uhr
Verstopfung
Verstopfung
Kaffee
Mittagessen
Frühstück
Proband H.S.
EH 2076
EH 2076
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
%


EH
der Eichung
10 Uhr
9 Uhr
8 Uhr
Frühstück
2o E Kombinsulin
7 Uhr
Verstopfung
6 Uhr
5 Uhr
4 Uhr
Verstopfung
3 Uhr
Verstopfung
2 Uhr
1 Uhr
Verstopfung
24 Uhr
23 Uhr
%
EH 2076

3.3.2.2. Die Messung am Probanden W.E.

Proband W.E., weiblich 37 Jahre, Typ Diabetes, seit 13 Jahren insulinpflichtig.

Die Werte der Blutglukose, in mg/100 ml:

Hexokinase	Monitor	Monitor/Hexokinase in %
317	385	121%
337	355	105%
319	385	121%
180	225	125%
162	125	77%
163	140	86%
92	60	65%

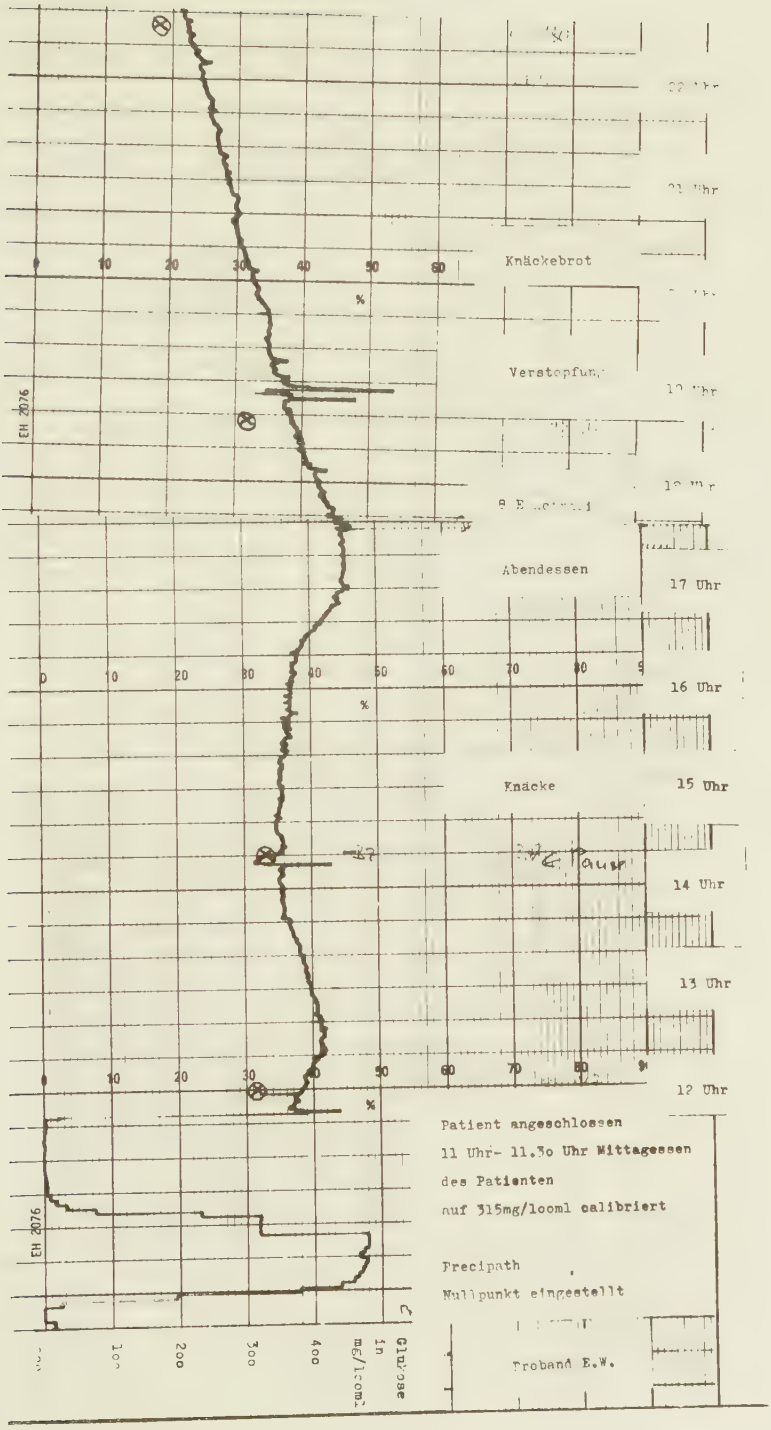
Der Durchschnitt der Prozentsätze ist genau 100%.
Für die Regressionsgerade ergeben sich folgende Zahlen:

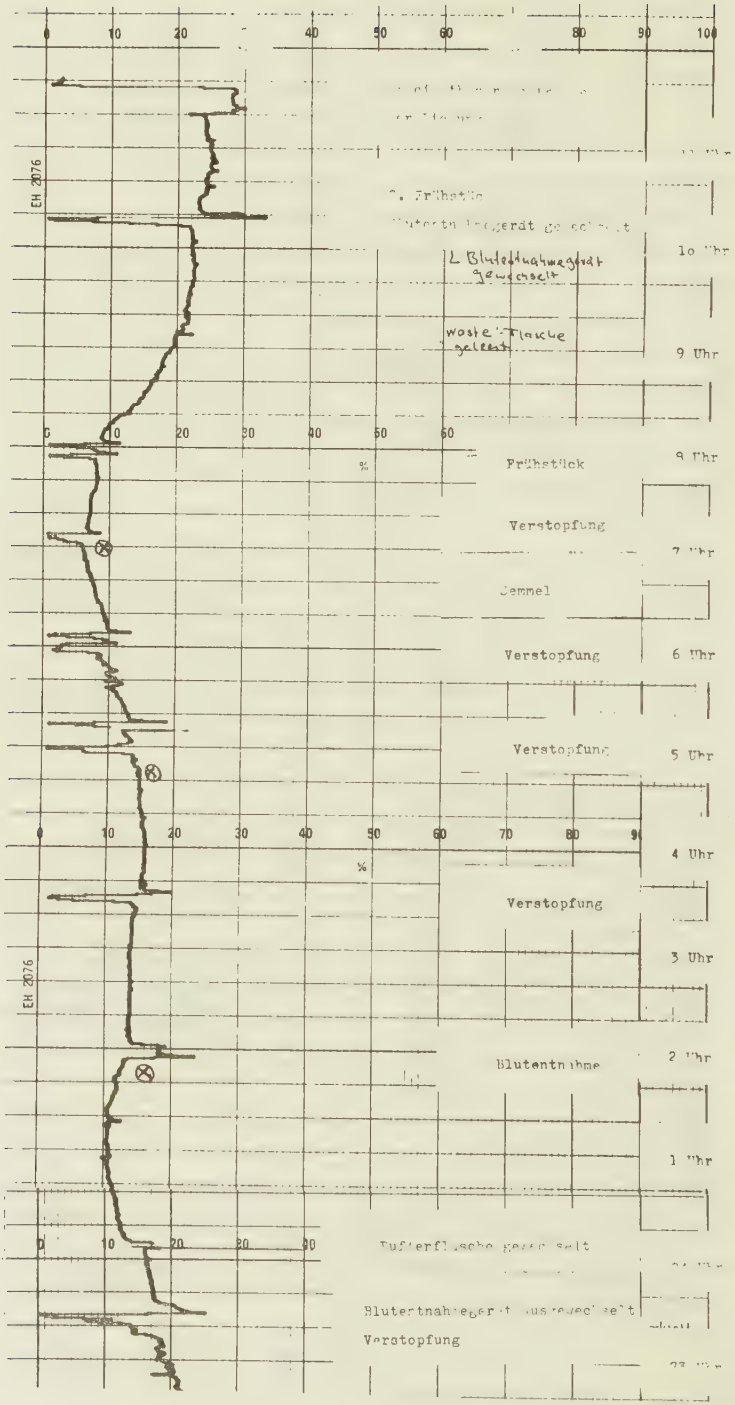
(x = Hexokinase, y = Monitor):

$y = - 65,3 + 1.358x$

Der Korrelationskoeffizient war 0,9757.

Umseitig Abb. 13: Glukogramm des Probanden W.E.


Knäckebrot
Verstopfung
Abendessen
17 Uhr
16 Uhr
Knäcke
15 Uhr
14 Uhr
13 Uhr
12 Uhr
EH 2076
Patient angeschlossen
11 Uhr- 11.3o Uhr Mittagessen
des Patienten
auf 315mg/looml calibriert
Precipath
Nullpunkt eingestellt
Proband E.W.
Glucose in mg/looml


EH 2076
Frühstück
Verstopfung
Semmel
Verstopfung
Verstopfung
Verstopfung
Blutentnahme
Verstopfung
9 Uhr
7 Uhr
6 Uhr
5 Uhr
4 Uhr
3 Uhr
2 Uhr
1 Uhr
EH 2076

3.3.2.3. Die Messung am Probanden G.M.

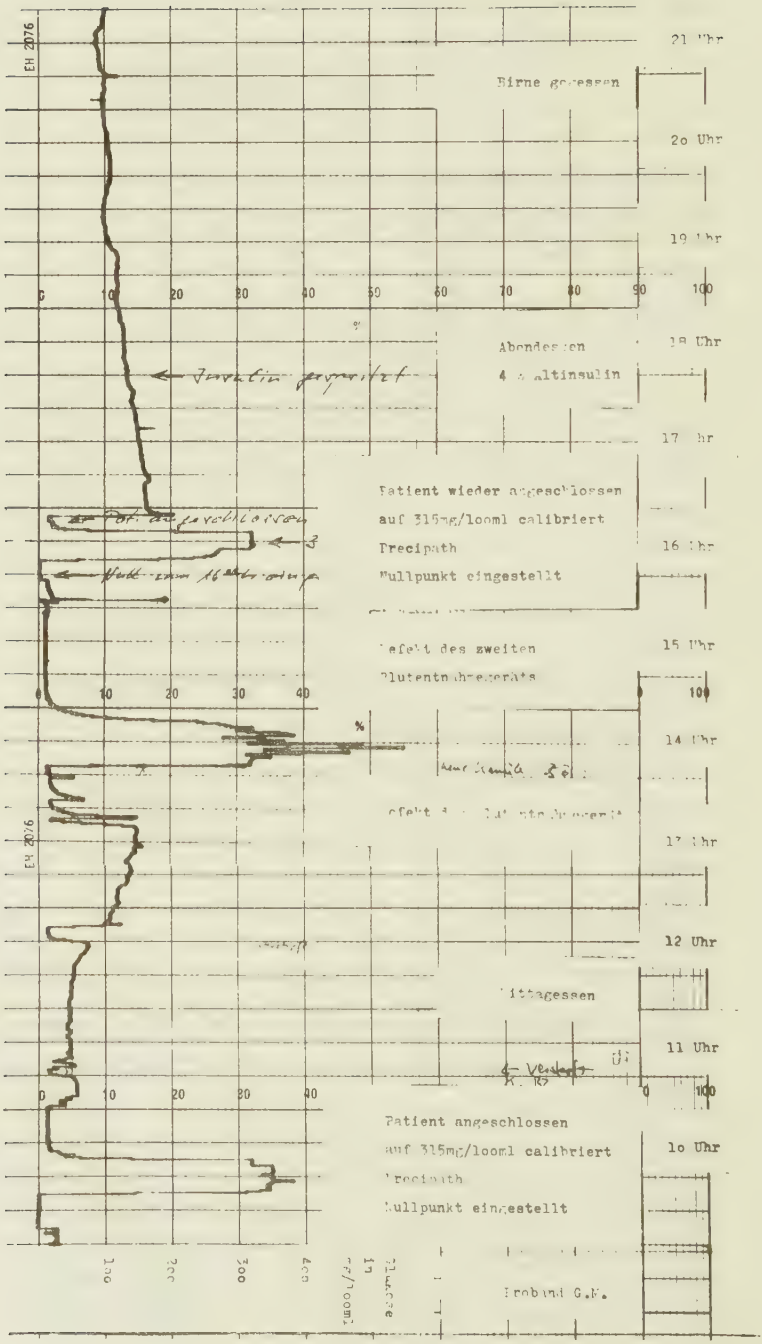
Proband G.M., weiblich, 53 Jahre, Typ I Diabetes, seit 20 Jahren insulinpflichtig.

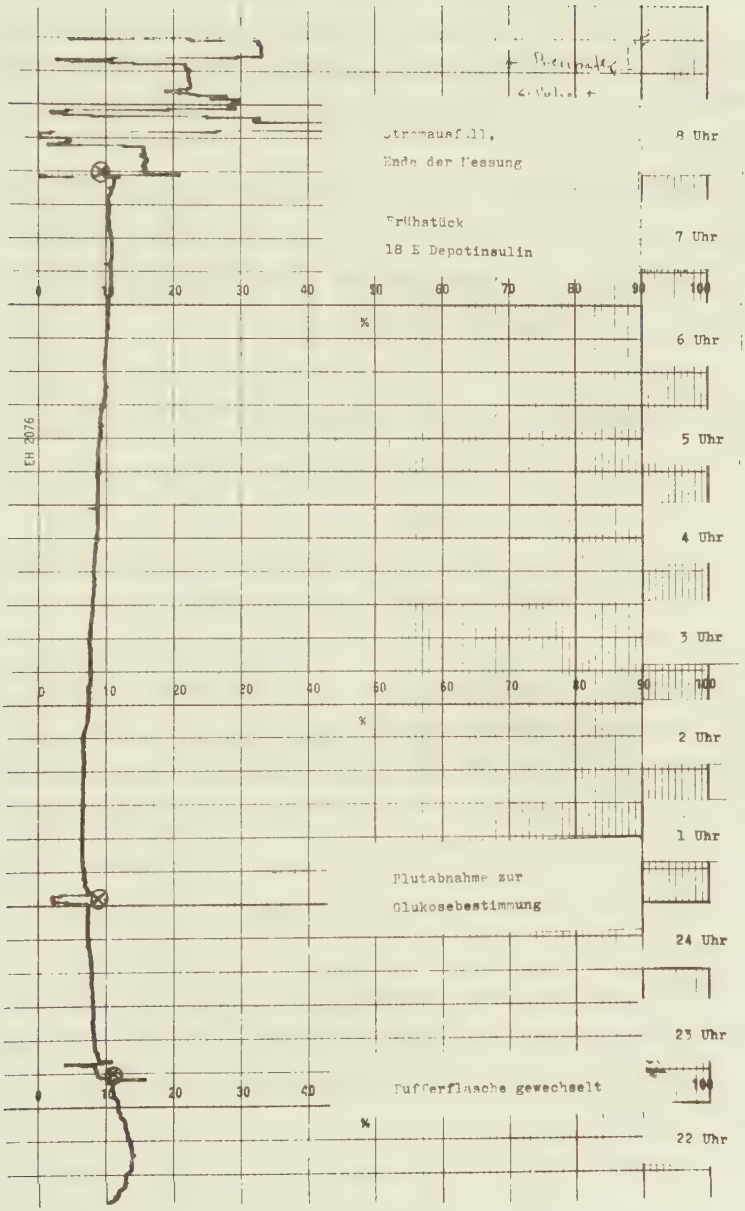
Die Werte der Blutglukose in mg/100 ml:

Hexokinase	Monitor	Monitor/Hexokinase in %
92	112	122%
89	80	90%
43	49	114%
110	110	100%

Der Durchschnittswert der Prozentsätze war 106%. Wegen der geringen Anzahl von Werten wurde keine statistische Auswertung vorgenommen.

Abb. 14: Glukogramm des Probanden G.M., siehe nächste und übernächste Seite.


EH 2076
21 Uhr
Birne gegessen
20 Uhr
19 Uhr
Abendessen
4 E Altinsulin
18 Uhr
17 Uhr
Patient wieder angeschlossen
auf 315mg/looml calibriert
Precipath
Nullpunkt eingestellt
16 Uhr
15 Uhr
14 Uhr
12 Uhr
Mittagessen
11 Uhr
Patient angeschlossen
auf 315mg/looml calibriert
Precipath
Nullpunkt eingestellt
10 Uhr
Proband G.W.
mg/looml


Stromausfall,
Ende der Messung
Frühstück
18 E Depotinsulin
Flutabnahme zur
Glukosebestimmung
Pufferflasche gewechselt
8 Uhr
7 Uhr
6 Uhr
5 Uhr
4 Uhr
3 Uhr
2 Uhr
1 Uhr
24 Uhr
23 Uhr
22 Uhr
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
%
EH 2076

3.3.3. Die Messungen an den Probanden der zweiten Gruppe

Die zweite Gruppe der Probanden wurde, wie bereits beschrieben, vormittags und nachmittags einer oralen Glukosebelastung unterzogen.
Für die Probanden A und F konnte kein Glukogramm angefertigt werden, weil es nicht möglich war, mit einer dem Probanden zumutbaren Anzahl von Punktionsversuchen eine kontinuierliche Förderung des Venenblutes zu erreichen.

3.3.3.1. Die Glukogramme der Probanden der zweiten Gruppe, und der statistische Vergleich Hexokinasemethode mit dem Glukosemonitor

Für den statistischen Vergleich Hexokinasemethode/Glukosemonitor bei den einzelnen Testen wurden die Personen B,E,G,H,I,K,L,M,O herangezogen. Auf die Personen C,G,N und P wurde verzichtet, da wegen der gehäuften Kanülenverstopfungen mit glaubhaften Monitorwerten nicht gerechnet werden konnte. Der Lauf D ist zwar optisch ein einwandfreier Lauf, die Hexokinasewerte sind aber so wesentlich different, daß auch dieser Lauf von der Statistik ausgeschlossen wurde.
Die Statistik soll Aufschluß über die Leistungsfähigkeit des Monitors unter guten Voraussetzung geben, die Genauigkeit des Monitors unter schlechten Voraussetzungen kann sowieso mit einem Blick auf die Glukogramme beurteilt werden.

Es folgen die einzelnen Glukogramme, weitere Details zu diesem können aus Abbildungen entnommen werden. Die Tabelle zeigt die Daten der Regressionsgeraden, mit den Hexokinasewerten als x - Werte und den Monitorwerten als y - Werten.

Die Tabellen 3 und 6 enthalten die Hexokinase- und Monitorwerte im einzelnen.

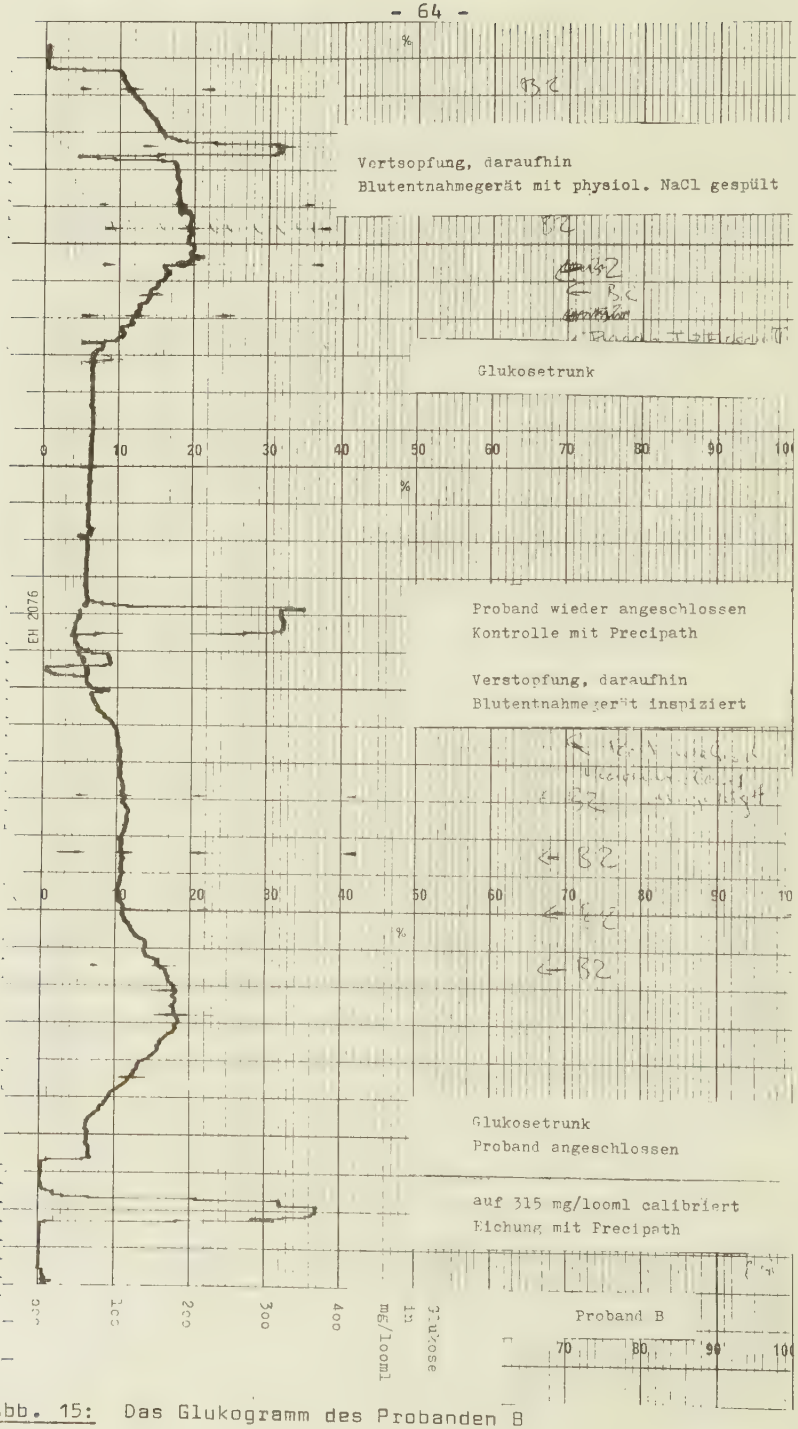


Abb. 15: Das Glukogramm des Probanden B

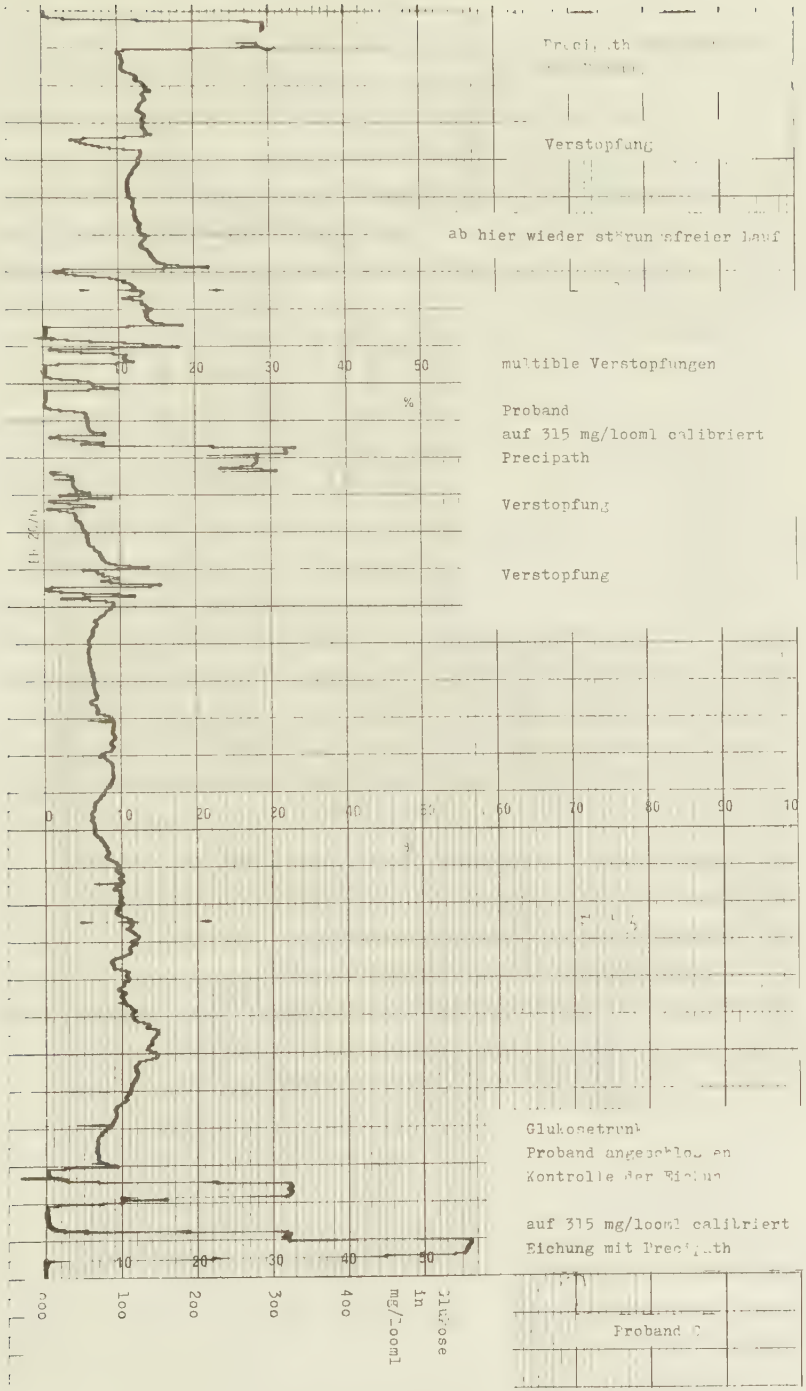


Abb. 16: Das Glukogramm des Probanden C

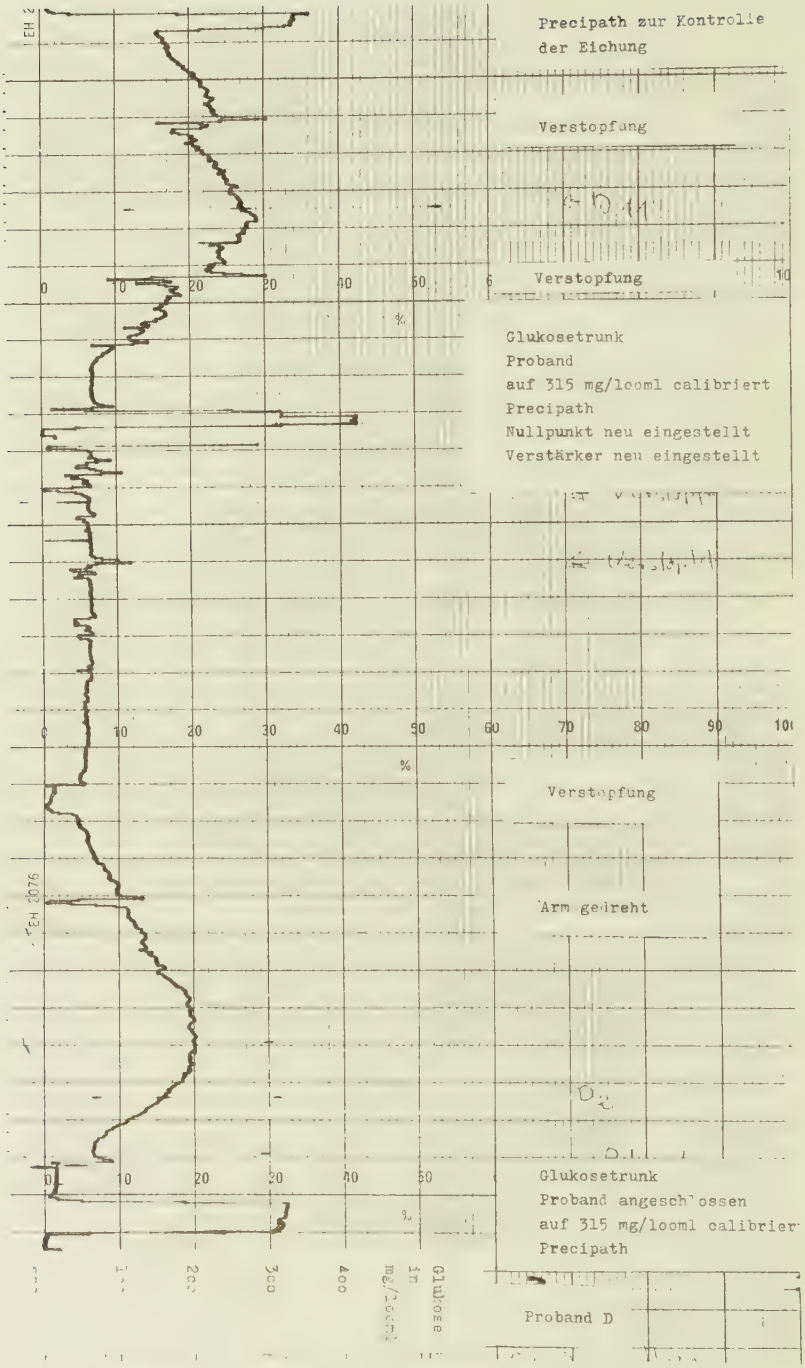


Abb. 17: Das Glukogramm des Probanden D

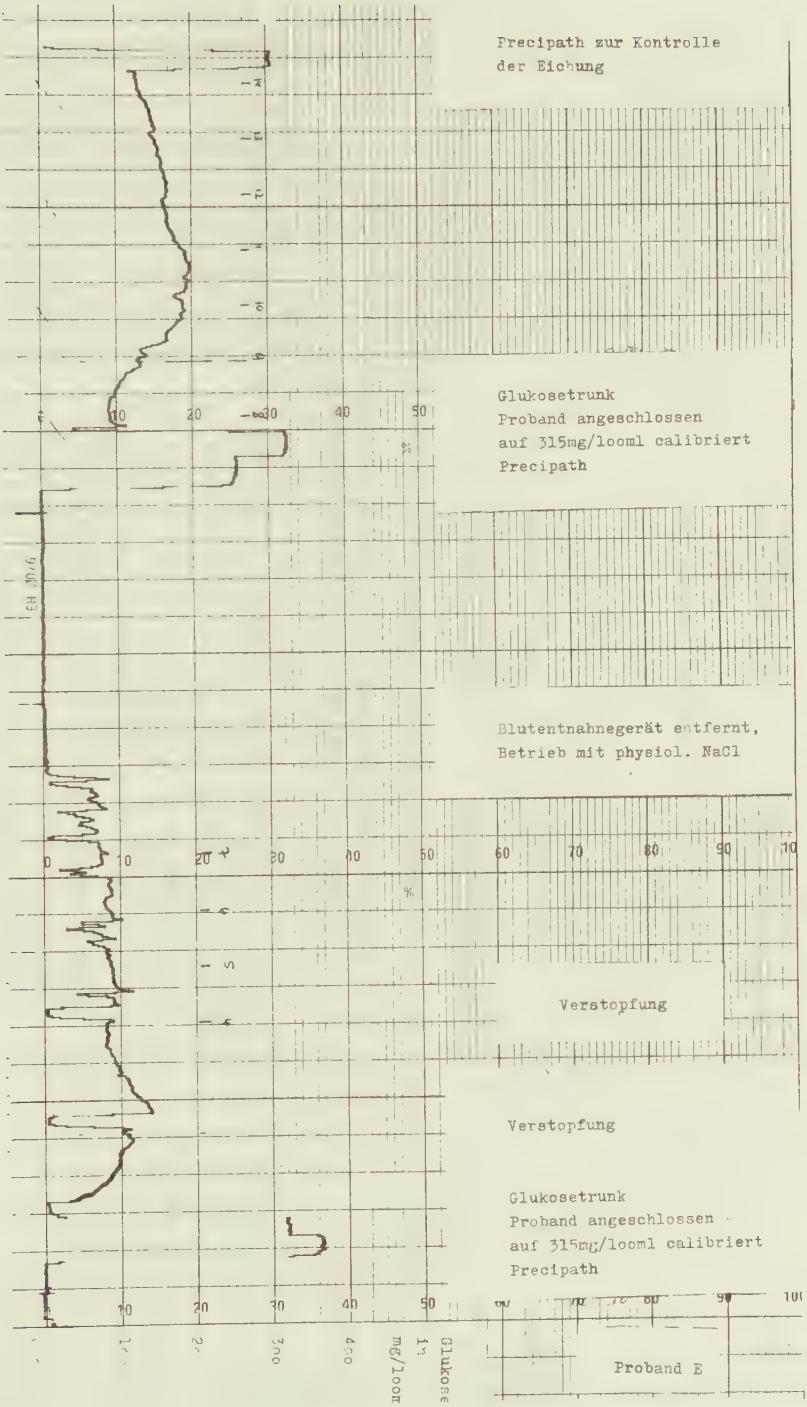


Abb. 18: Das Glukogramm des Probanden E

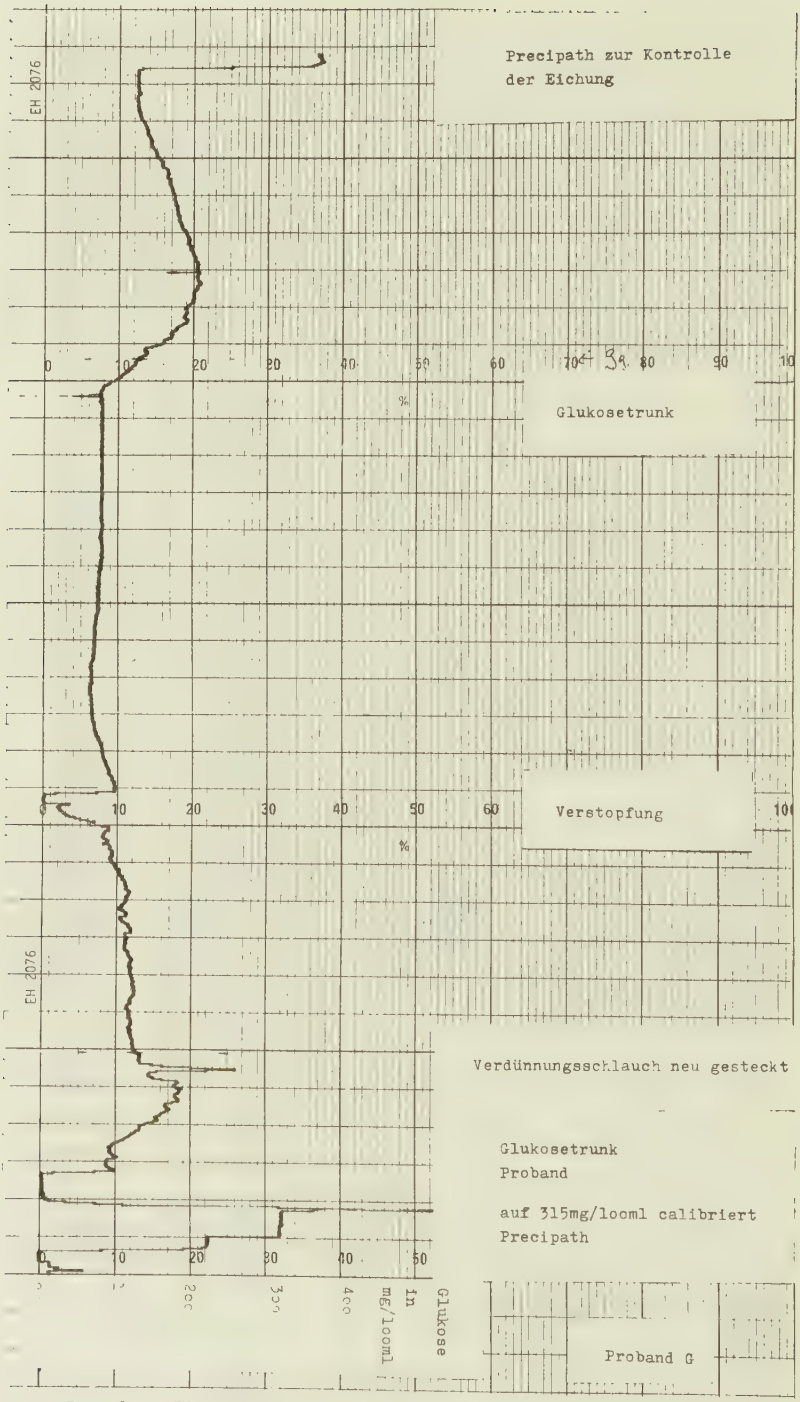


Abb. 19: Das Glukogramm des Probanden G

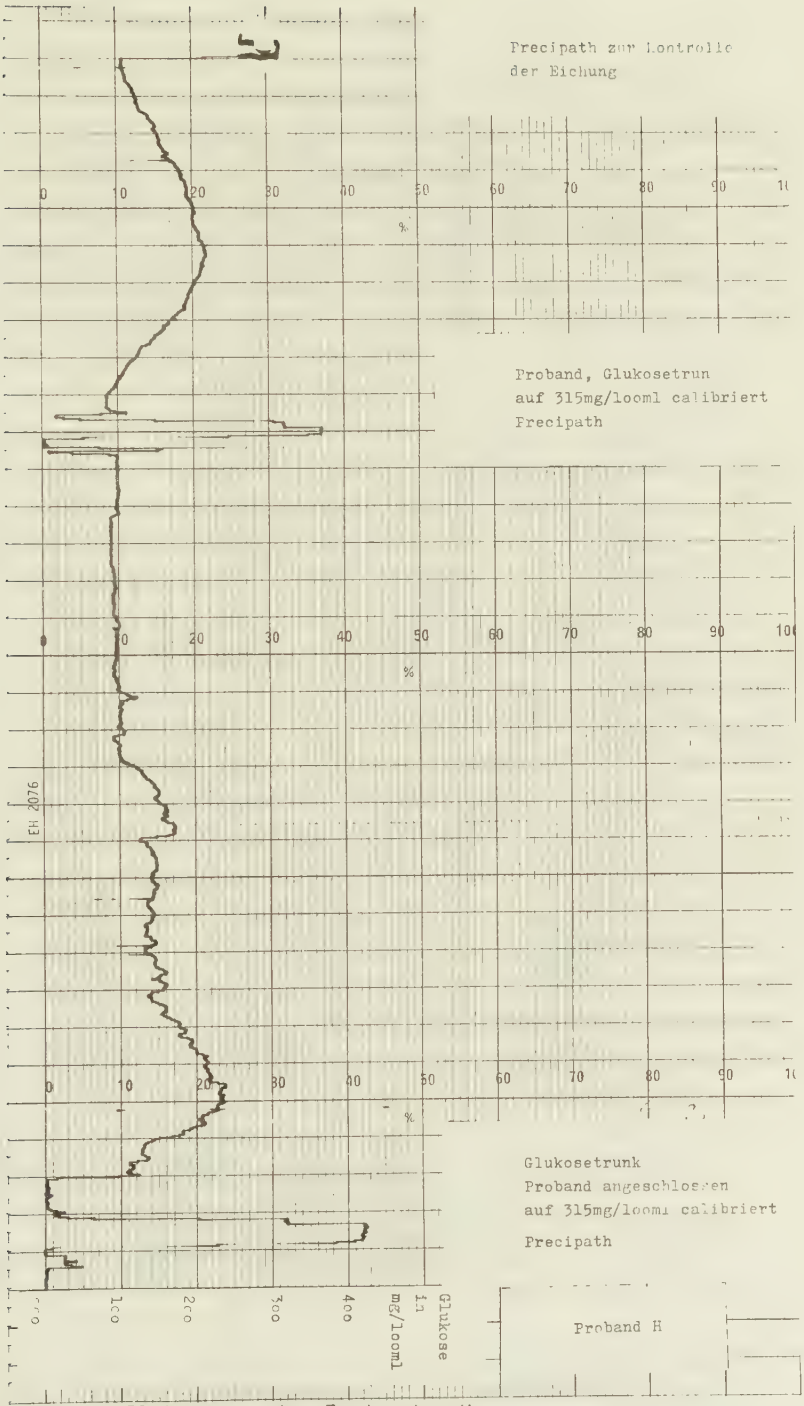


Abb. 20: Das Glukogramm des Probanden H

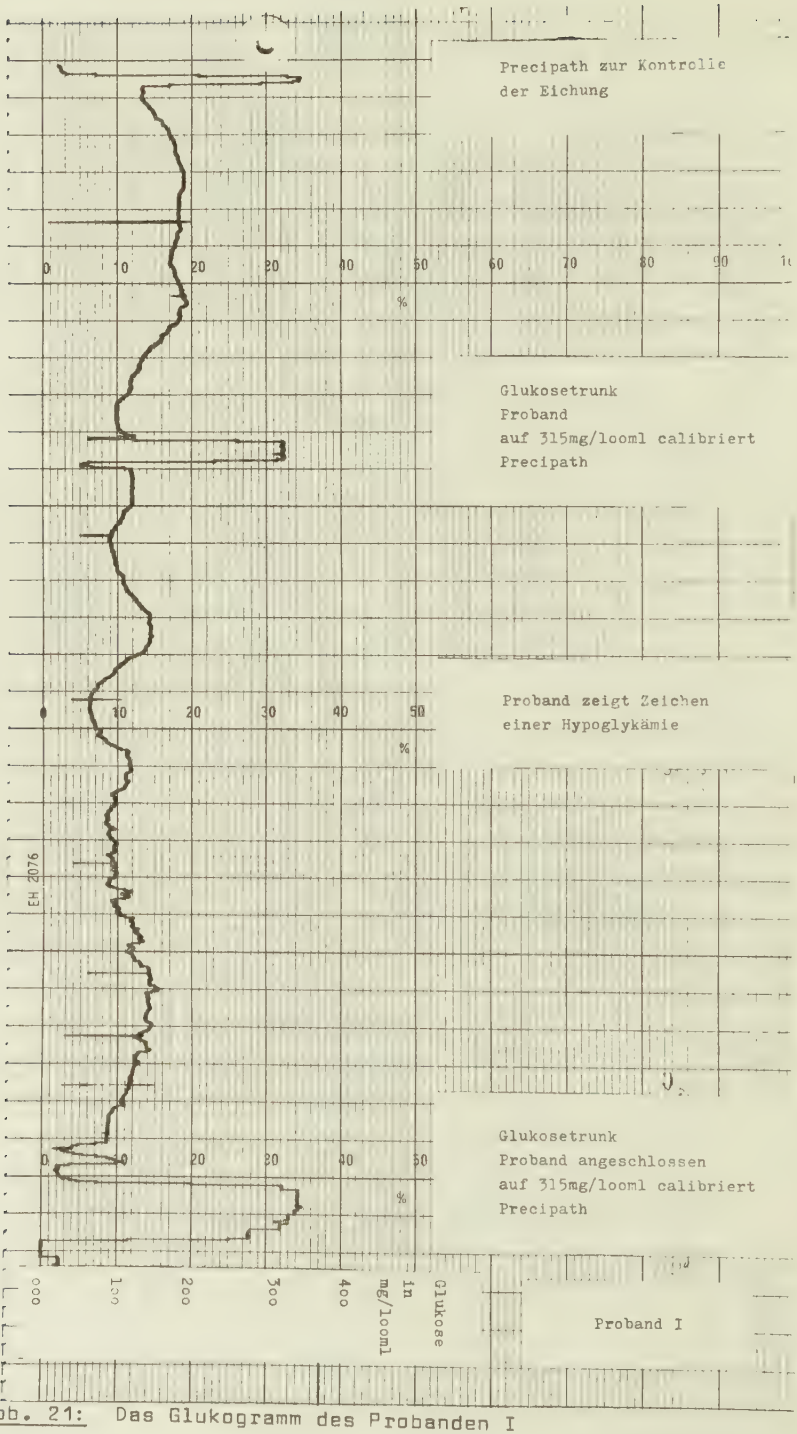


Abb. 21: Das Glukogramm des Probanden I

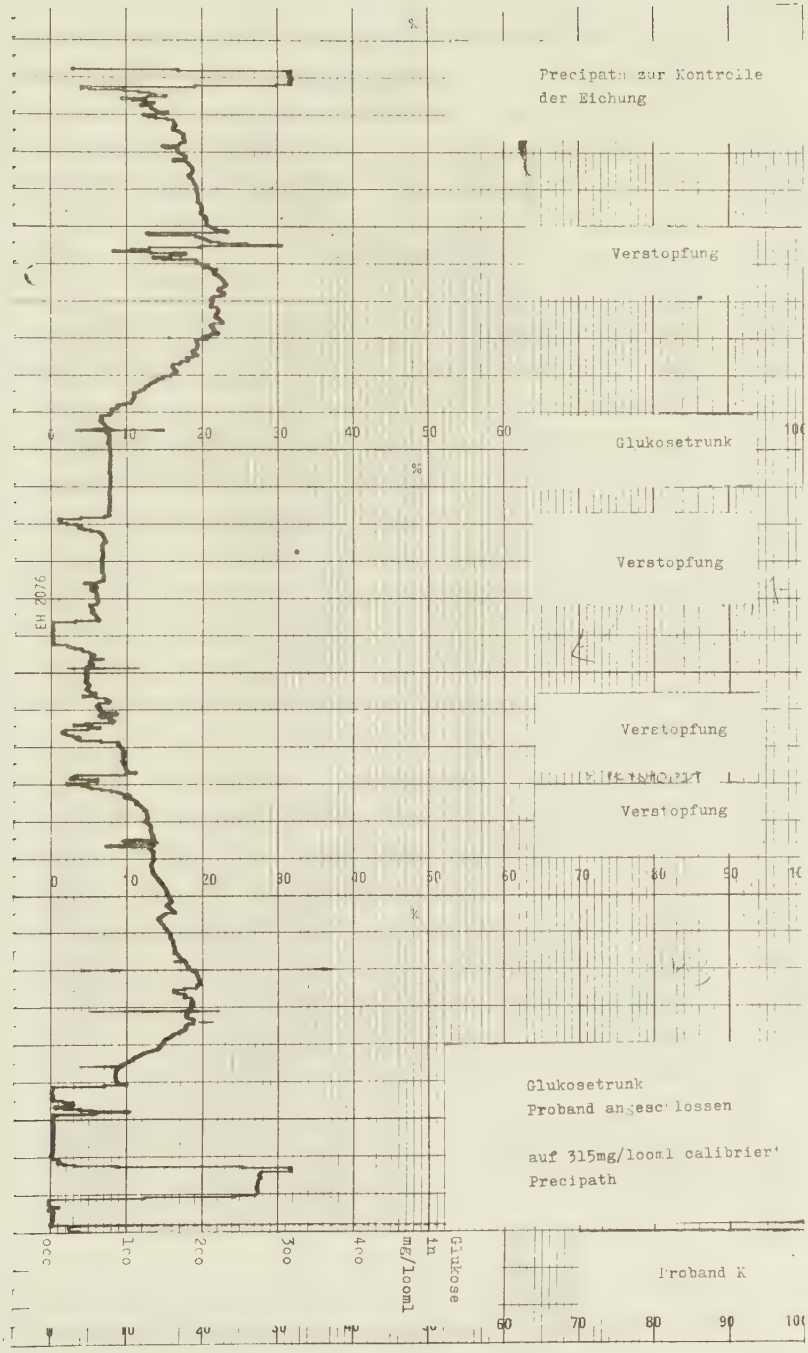


Abb. 22: Das Glukogramm des Probanden K

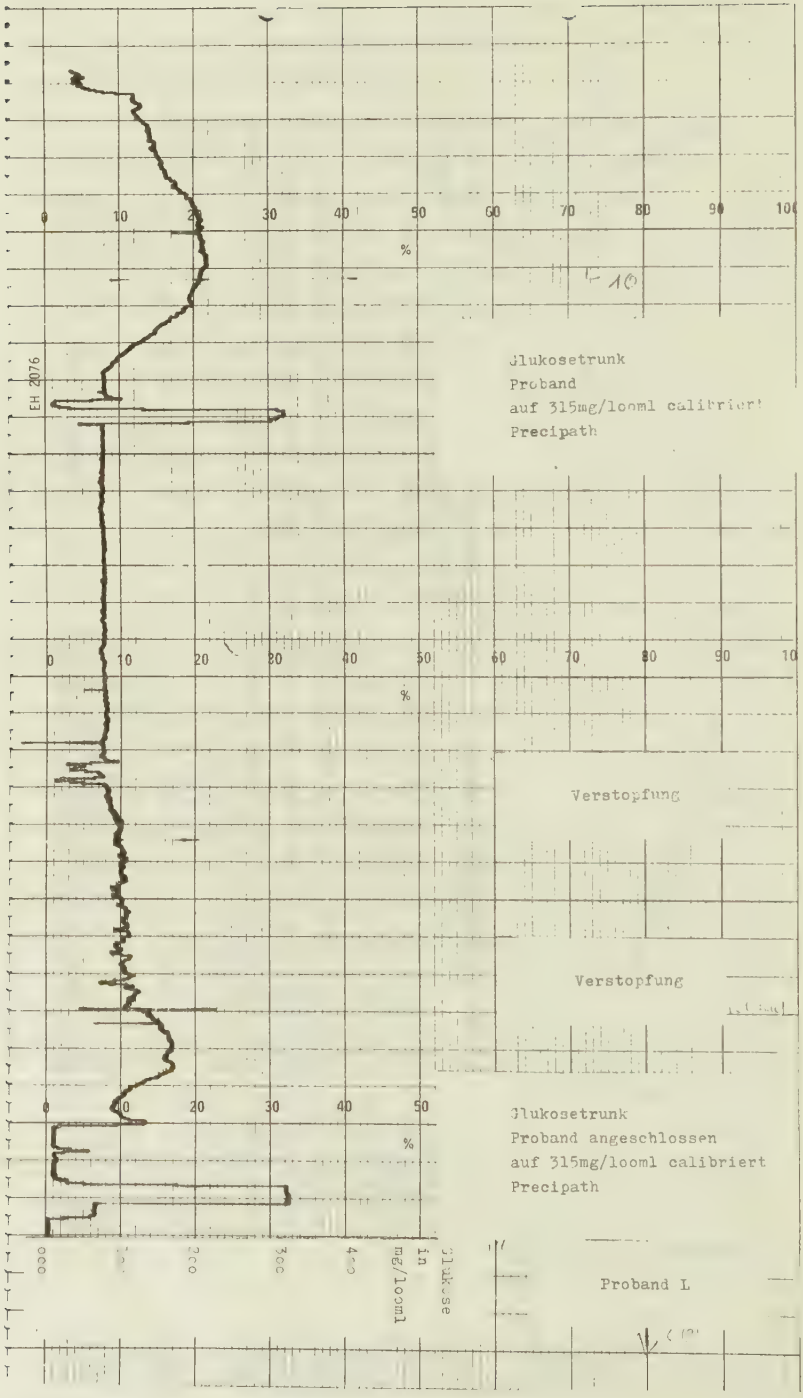


Abb. 23: Das Glukogramm des Probanden L

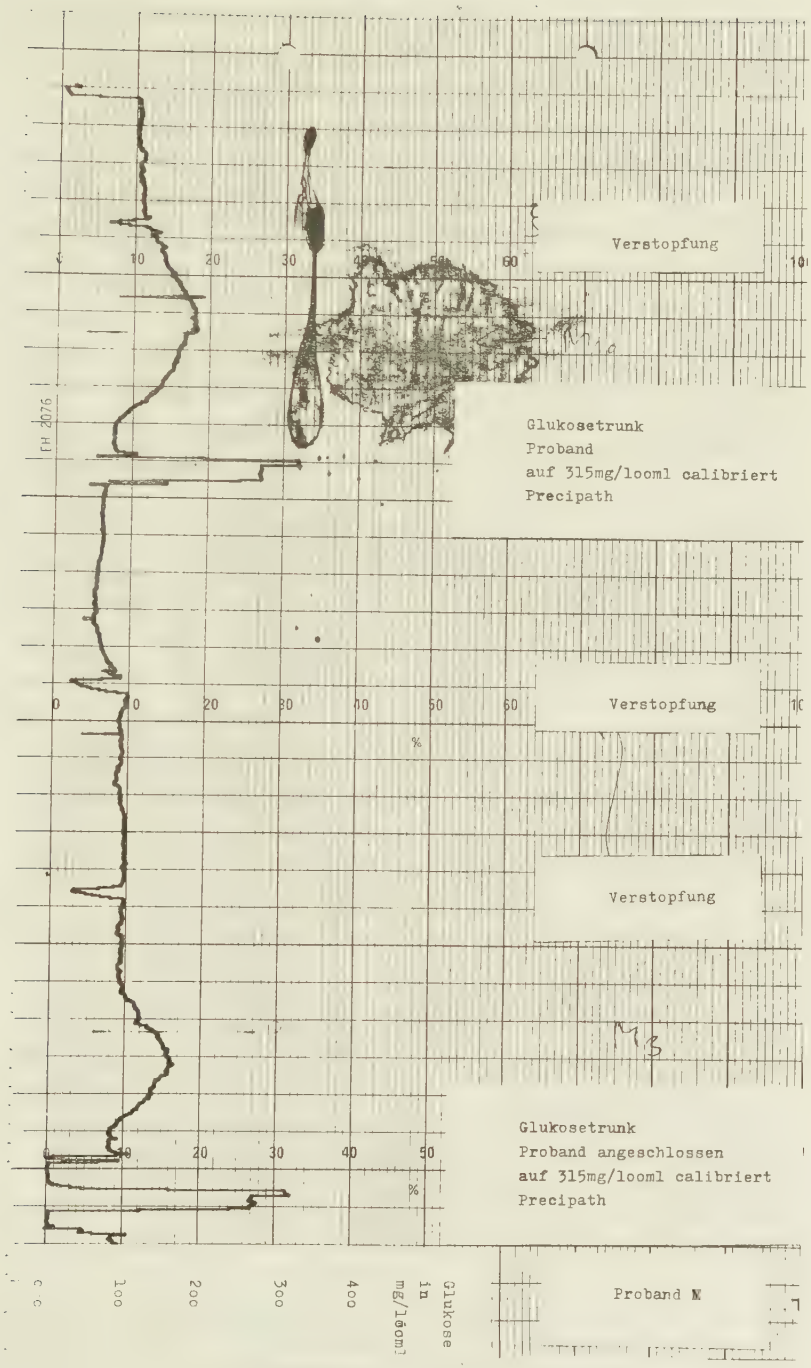


Abb. 24: Das Glukogramm des Probanden M

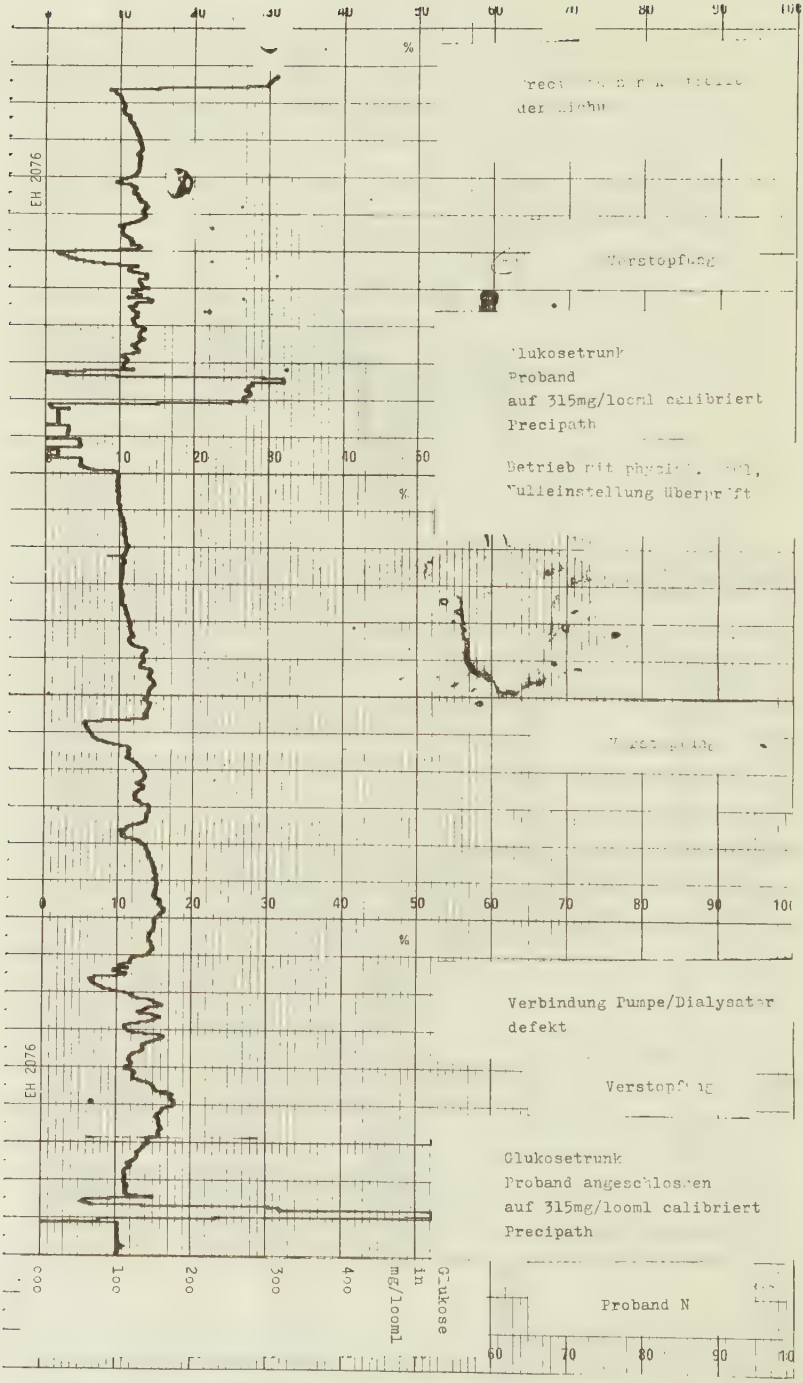


Abb. 25: Das Glukogramm des Probanden N

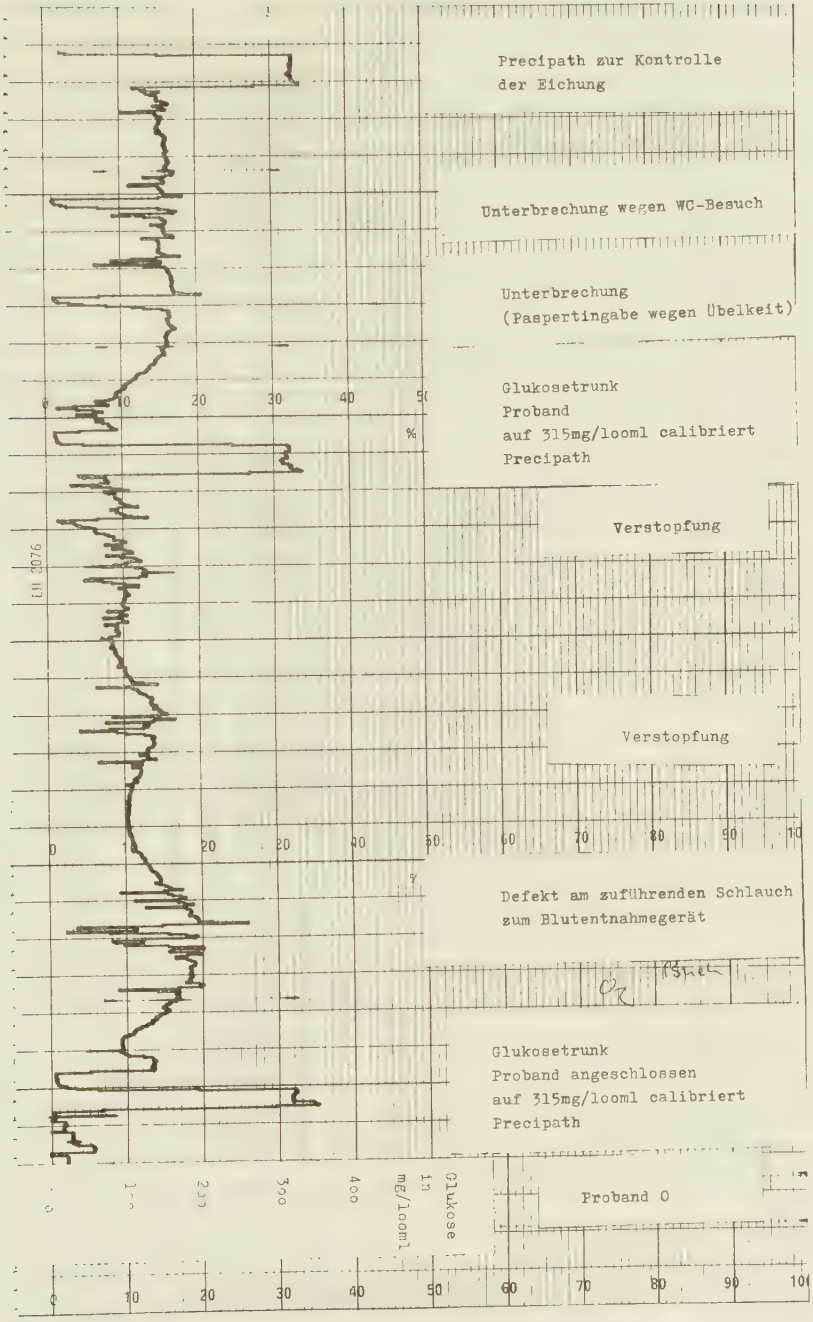


Abb. 26: Das Glukogramm des Probanden O

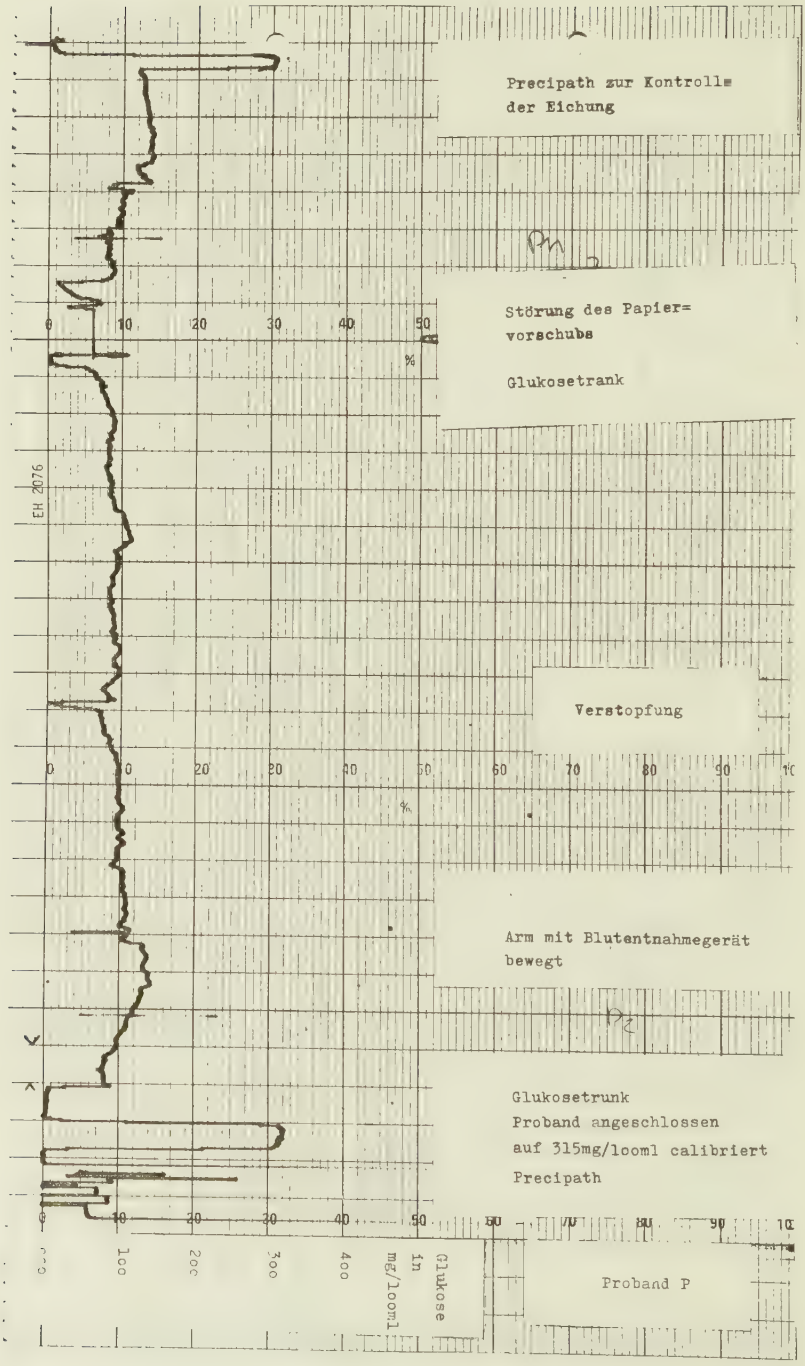


Abb. 27: Das Glukogramm des Probanden P

Tabelle 3: Monitorwerte für Blutglukose, die für den statistischen Vergleich herangezogen wurden, in mg/100ml nach Probanden geordnet (Die fehlenden Werte sind durch Verstopfung der Kanüle zu erkären):

	Vormittag							Nachmittag						
Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
A	aus technischen Gründen keine Werte													
B	61	145	176	148	101	103	106	63	131	178	189	175	157	-
C	70	110	118	92	92	81	63	-	-	118	121	116	127	123
D	66	162	202	181	139	102	54	68	167	223	260	221	223	-
E	81	-	98	91	82	81	74	93	140	176	186	165	149	129
F	aus technischen Gründen keine Werte													
G	95	183	123	123	118	102	95	78	137	199	178	166	135	120
H	118	236	175	160	133	143	153	84	142	202	204	183	142	106
I	85	115	137	140	98	86	98	99	128	183	169	181	175	131
K	85	187	177	153	133	109	85	73	158	222	189	198	150	93
L	98	155	122	113	94	95	-	81	146	210	204	155	125	-
M	81	139	132	88	92	93	92	78	137	179	145	110	107	102
N	116	160	110	146	117	146	138	-	106	119	-	125	125	105
O	94	162	174	143	100	107	127	73	158	164	-	125	149	-
P	80	123	128	106	104	96	74	77	89	-	82	117	136	123
$\bar{x}$	86	156	144	129	107	103	96	78	136	181	175	156	146	144
SEM	4,7	10,1	9,0	8,2	5,0	5,6	8,7	3,1	6,3	9,9	14,1	9,8	7,9	4,5

Tabelle 4: Daten der Regressionsgeraden Hexokinase/Monitor, x = Hexokinase, y = Monitor

Lauf	Regressionsgerade	Korrelationskoeffizient
B	y = 8,42 + 0,855x	0,9577
E	y = - 24,16 + 1,195x	0,9612
G	y = 23,67 + 0,806x	0,9703
H	y = 83,36 + 0,516x	0,5236
I	y = - 22,96 + 1,173x	0,9394
K	y = 8,13 + 0,860x	0,9270
L	y = 20,77 + 0,791x	0,9575
M	y = - 6,84 + 0,933x	0,9727
O	y = - 3,792+ 0,936x	0,9385
Gesamt:	y = 16,00 + 0,845x	0,9053

Der statistische Vergleich Hexokinase/Monitor sämtlicher ausgewählter Testabläufe

Neben den Vergleichen der Einzelläufe wurde auch für alle zur Statistik ausgewählten Läufe gemeinsam eine Regressionsgerade berechnet. Sie umfasst also die Läufe B,E,G,H,I,K,L,M und O.

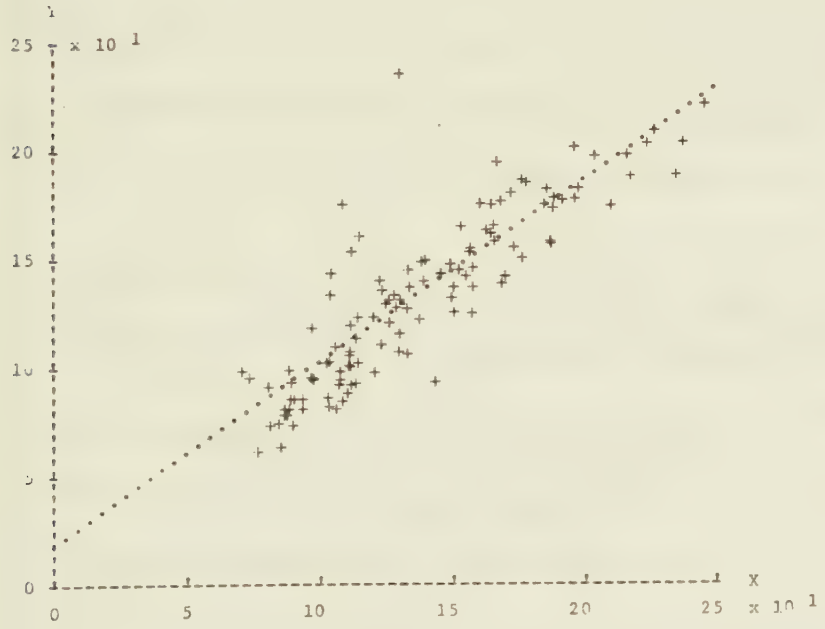


Abb. 28: Regressionsgerade für die Probanden B,E,G,H,I,K,L,M u. O

Für die Regressionsgerade ergaben sich folgende Werte:

(x = Hexokinase, y = Monitor

y = 16,00 + 0,845x,

der Regressionskoeffizient betrug, 0,9053

3.3.3.2. Die Glukosewerte nach der Hexokinase der Probanden der zweiten Gruppe

Wie in Abb. 29 deutlich zu sehen ist, bestätigen die gewonnenen Glukosewerte das circadien-rhythmische Verhalten der Glukosetoleranz.
Nach einem etwas steileren Anstieg vormittags als nachmittags wird der höchste Wert vormittags nach einer Stunde erreicht. Nachmittags ist bei einem etwas niedrigerem Ausgangswert und etwas flacherem Anstieg der höchste Wert deutlich höher, als das Maximum am Vormittag, wird aber erst nach 90 Minuten erreicht.
Die einzelnen Werte und die Flächen vormittags und nachmittags sind Tabelle 5 zu entnehmen. Der Flächenwert ist das Integral aller Werte einer Glukosebelastung.

Nach dem Wilcoxontest für paarige Stichproben läßt sich für die Werte ab dem 90-Minuten-Wert ein signifikanter Unterschied feststellen, ebenso für die Flächen.
Die Ergebnisse des Wilcoxontestes sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 5: Die Blutglukosewerte in mg/100ml, nach der Hexokinasemehtode gemessen und nach Probanden geordnet aufgelistet:

	Vormittag								Nachmittag							
Proband	1	2	3	4	5	6	7	Fläche	8	9	10	11	12	13	14	Fläche
A	93	170	227	150	140	124	104	27 285	112	113	217	375	191	208	–	–
B	77	134	186	150	111	104	112	23 385	86	127	193	219	211	188	125	31 305
C	101	293	195	193	160	125	107	32 100	77	165	183	147	162	166	123	27 690
D	241	205	380	429	195	106	99	44 550	92	197	255	315	316	268	196	44 850
E	87	98	117	81	104	107	85	17 790	90	140	161	179	154	140	125	26 445
F	94	150	138	130	128	111	105	22 755	117	152	220	201	203	191	146	32 955
G	74	135	115	121	112	103	97	20 145	89	151	217	198	166	124	127	28 920
H	98	131	126	122	103	103	113	20 715	105	194	198	238	202	158	130	33 225
I	91	131	135	123	108	104	121	21 210	91	133	187	170	175	170	133	28 410
K	92	171	171	158	130	106	90	24 810	90	188	247	236	205	177	144	35 100
L	71	157	138	114	108	98	87	20 820	94	159	228	239	174	151	116	31 860
M	89	169	150	110	112	114	108	22 650	88	158	190	153	124	111	115	25 125
N	100	141	110	140	130	136	108	22 830	116	127	152	149	147	162	128	25 770
O	98	166	189	147	112	130	134	25 800	79	167	163	161	158	139	135	26 850
P	99	158	136	111	125	142	107	23 250	76	75	81	97	119	124	117	17 775
$\bar{x}$	100	160	167	151	125	114	105	24 483	93	149	192	205	180	165	132	29 721
SEM	10	12	18	21	6	7	3	1 779	3	8	11	18	12	10	5	1 643

Abb. 29: Serumglukosewerte nach Hexokinasemethode während der oralen Glukosebelastung vormittags (o——o) und nachmittags (•——•).
Aufgetragen sind die Mittelwerte ± SEM der Probanden A bis P.

Zeitpunkt	Nr. der Blutentnahme	Signifikanz
0	1 mit 8	keine
30	2 mit 9	keine
60	3 mit 10	keine
90	4 mit 11	p 0,05
120	5 mit 12	p 0,001
150	6 mit 13	p 0,001
180	7 mit 14	p 0,001
Flächen		p 0,01

Tabelle 6: Das Ergebnis der statistischen Auswertung der Glukosewerte nach dem Wilcoxontest für paarige Stichproben

3.3.3.3. Die Werte der freien Fettsäuren der Probanden der zweiten Gruppe

Vormittags wie nachmittags haben die freien Fettsäuren ihren höchsten Wert bei 0, um dann innerhalb einer Stunde steil abzufallen. Die Werte zwischen 90 Minuten und 180 Minuten bilden dann ein Plateau.
Die einzelnen Werte sind in Tabelle 7 aufgelistet, die graphische Darstellung in Abb. 30 zu sehen. Unter dem Begriff "Fläche" ist wieder das Integral aller Werte einer Belastung zu verstehen. Nach dem Wilcoxontest für paarige Stichproben signifikant unterschiedlich erwiesen sich, wie aus Tab. 8 zu entnehmen ist, die Flächen, sowie die Werte für den Zeitpunkt 30 Minuten und 150 Minuten.

Tabelle 7: Die Werte der freien Fettsäuren (FFA), in mÄq/l, nach Probanden geordnet:

	Vormittag								Nachmittag							
Proband	1	2	3	4	5	6	7	Fläche	8	9	10	11	12	13	14	Fläche
A	0,34	0,30	0,12	0,09	0,08	0,08	0,09	26,6	0,60	0,58	0,20	0,09	0,10	0,08	-	-
B	1,23	0,40	0,14	0,08	0,05	0,05	0,05	42,3	1,03	0,50	0,11	0,09	0,05	0,11	0,03	4,13
C	0,56	0,38	0,08	0,07	0,07	0,06	0,08	29,4	0,76	0,53	0,12	0,07	0,07	0,09	0,11	39,4
D	0,56	0,38	0,08	0,07	0,07	0,06	0,08	48,3	0,76	0,53	0,12	0,07	0,07	0,09	0,11	52,6
E	0,76	0,32	0,20	0,14	0,15	0,19	0,12	43,5	1,03	0,51	0,12	0,12	0,09	0,15	0,14	47,3
F	0,58	0,17	0,10	0,09	0,08	0,09	0,10	25,9	0,84	0,62	0,17	0,10	0,08	0,12	0,12	46,9
G	0,54	0,28	0,17	0,14	0,11	0,10	0,19	35,2	0,84	0,37	0,16	0,09	0,08	0,08	0,05	36,5
H	0,33	-	-	-	-	-	-	-	0,65	0,18	0,11	0,05	0,06	0,06	0,03	24,1
I	0,82	0,49	0,15	0,06	0,04	0,03	0,03	35,8	0,58	0,47	0,17	0,09	0,08	0,07	0,08	35,8
K	1,09	0,15	0,08	0,08	0,06	0,06	0,05	30,1	1,11	0,23	0,11	0,07	0,07	0,09	0,08	35,0
L	0,32	0,24	0,24	0,24	0,20	0,17	0,19	39,8	0,95	0,45	0,26	0,16	0,13	0,18	0,15	52,1
M	0,54	0,27	0,14	0,08	0,15	0,07	0,07	29,5	1,04	0,51	0,09	0,08	0,07	0,06	0,06	36,0
N	0,54	0,27	0,14	0,08	0,15	0,07	0,07	30,4	1,04	0,51	0,09	0,08	0,07	0,06	0,06	40,9
O	0,53	0,42	0,15	0,10	0,10	0,10	0,13	36,1	0,42	0,15	0,09	0,08	0,11	0,15	0,14	25,6
P	0,54	0,21	0,13	0,09	0,09	0,07	0,06	27,0	0,10	0,23	0,27	0,30	0,16	0,11	0,17	36,5
$\bar{x}$	0,68	0,30	0,15	0,10	0,10	0,09	0,11	34,9	0,78	0,41	0,16	0,11	0,10	0,11	0,10	40,4
SEM	0,08	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	1,93	0,07	0,04	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	2,11

Abb. 30: Die Werte der freien Fettsäuren während der oralen Glukosebelastung vormittags (o—o) und nachmittags (●—●).
Aufgetragen sind die Mittelwerte ± SEM der Probanden A bis P.
p 0,05 nach Wilcoxontest für paarige Stichproben.

Zeitpunkt	Nr. der Blutentnahme	Signifikanz
0	1 mit 8	keine
30	2 mit 9	p 0,05
60	3 mit 10	keine
90	4 mit 11	keine
120	5 mit 12	keine
150	6 mit 13	p 0,05
180	7 mit 14	keine
Flächen		p 0,05

Tabelle 8: Das Ergebnis der statistischen Auswertung für die freien Fettsäuren nach dem Wilcoxontest für paarige Stichproben

3.3.3.4. Die Werte des Insulins der Probanden der zweiten Gruppe

Erwartungsgemäß zeigen auch die Insulinwerte ein stark unterschiedliches Verhalten vormittags und nachmittags.
Bei gleichem Ausgangswert wird vormittags nach steilem Anstieg der Maximalwert nach einer Stunde erreicht, während nachmittags der Maximalwert nach flacherem Anstieg erst nach 2,5 Stunden erreicht wird. Der nachmittägliche Höchstwert ist allerdings wesentlich höher als der vormittägliche. Die einzelnen Werte, sowie die Flächen, die wieder als Integral aller Werte einer B Belastung von der x-Achse weg zu verstehen sind, sind in Tab. 9 zu sehen. Die graphische Darstellung aller Werte ist in Abb. 31 zu sehen.
Wie Tab. 10 zu entnehmen ist, zeigt sich nach dem Wilcoxontest für paarige Stichproben ein signifikant unterschiedl. Verhalten für die Werte zum Zeitpunkt 30 Min.,120, 150, und 180 Min.

Tabelle 9: Die Werte des Insulins, gemessen in uE/ml, nach Probanden geordnet:

	Vormittag								Nachmittag							
Proband	1	2	3	4	5	6	7	Fläche	8	9	10	11	12	13	14	Fläche
A	6	44	55	33	40	22	15	6 311	7	9	33	43	29	43	-	-
B	3	48	118	164	95	70	70	16 024	8	30	57	95	143	160	101	16 237
C	10	65	100	98	85	40	43	12 535	7	60	51	52	108	121	82	13 191
D	6	35	81	76	51	14	10	8 026	5	24	59	72	106	75	48	10 956
E	13	115	40	77	76	76	33	12 289	7	64	92	98	132	141	109	17 664
F	15	145	111	120	104	64	91	17 968	12	60	134	116	196	200	184	24 289
G	11	58	48	42	38	23	19	6 801	12	36	79	74	89	54	48	10 950
H	9	-	-	-	-	-	-	-	12	67	161	175	136	174	61	22 563
I	11	71	97	82	137	76	35	14 652	9	24	68	63	118	158	41	13 721
K	14	190	159	174	168	117	105	26 120	11	122	168	163	184	169	173	27 017
L	11	54	55	32	31	25	10	6 306	8	48	86	101	72	93	59	13 111
M	11	83	112	70	69	43	33	12 073	10	61	122	118	82	78	70	15 103
N	10	74	58	82	45	69	39	10 712	8	42	48	66	55	65	47	9 199
O	21	96	124	105	42	95	117	16 026	29	149	128	150	137	141	184	24 441
P	12	56	94	52	57	39	20	9 489	13	9	9	13	18	15	18	2 515
$\bar{x}$	11,3	81,3	90,0	86,9	74,6	55,6	46,3	13 002	11,0	54,1	86,7	98,8	107,6	112,7	88,0	15 261
SEM	1,1	11,5	9,3	11,7	10,8	8,1	9,5	1 486	1,4	9,9	12,2	11,8	13,2	14,4	14,8	1 891

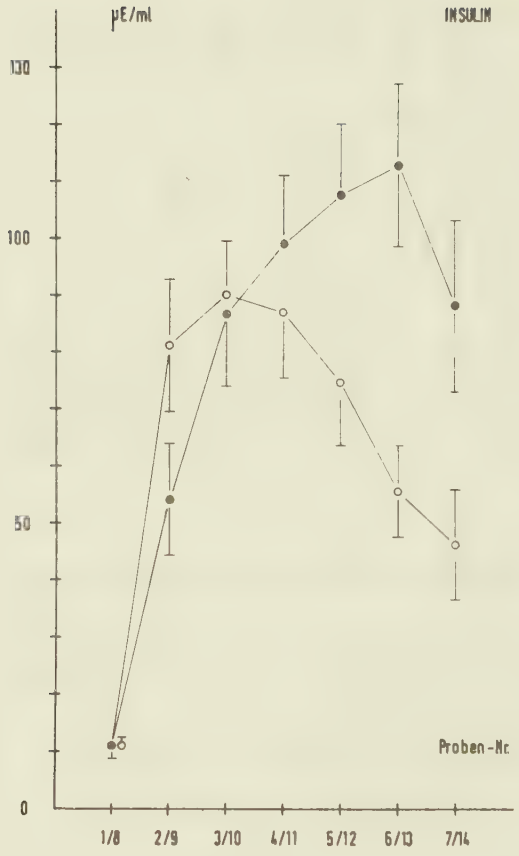


Abb. 31: Die Werte des Insulins während der oralen Glukosebelastung vormittags (o—o) und nachmittags (•——•).

Ausgetragen sind die Mittelwerte ± SEM der Probanden A bis P.

Zeitpunkt	Nr. der Blutentnahme	Signifikanz
0	1 mit 8	keine
30	2 mit 9	p 0,01
60	3 mit 10	keine
90	4 mit 11	keine
120	5 mit 12	p 0,05
150	6 mit 13	p 0,001
180	7 mit 14	p 0,001
Flächen		keine

Tabelle 10: Das Ergebnis der statistischen Auswertung der Insulinwerte nach dem Wilcoxontest für paarige Stichproben

3.3.3.5. Die Werte des Cortisols der Probanden der zweiten Gruppe

Die Werte des Cortisols erbrachten eine von Beginn zum Ende der Glukosebelastungen fallende Kurve, wobei vormittags der stetige Fall nur bis zum Zeitpunkt 90 Minuten anhält.
Der Nullwert ist vormittags wie nachmittags der höchste Wert, in der graphischen Darstellung (Abb. 32) liegen bis auf den Zeitpunkt 120 Minuten die Vormittagswerte über den Nachmittagswerten.
Die statistische Auswertung mit dem Wilcoxontest für paarige Stichproben erbrachte aber nur für die Zeitpunkte 0 Minuten und 150 Minuten mit p 0,005 einen signifikanten Unterschied.
Die einzelnen Werte, sowie die Werte der Flächen als Integral aller Werte einer Belastung sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Die Werte des Cortisols, in ug/100ml gemessen, nach Probanden geordnet:

	Vormittag								Nachmittag							
Proband	1	2	3	4	5	6	7	Fläche	8	9	10	11	12	13	14	Fläche
A	34,8	18,0	14,3	9,9	17,6	18,8	18,0	3 152	15,6	14,5	16,9	13,8	12,7	18,3	-	-
B	36,4	37,4	36,1	25,6	18,7	15,8	11,8	4 727	32,7	23,4	14,1	12,8	11,9	11,3	8,0	2 815
C	33,4	16,9	11,7	14,1	10,9	17,8	16,5	2 886	21,1	18,4	14,6	12,7	17,2	11,6	16,0	2 787
D	17,5	12,4	15,1	13,6	15,4	22,5	18,1	2 900	18,2	26,0	21,7	25,9	18,0	14,5	12,1	3 639
E	28,8	38,5	20,4	16,3	13,8	14,2	19,4	3 819	9,8	7,3	12,4	7,3	9,7	8,0	11,0	1 654
F	27,8	18,1	17,0	24,9	18,0	11,7	11,1	3 276	15,4	19,7	26,1	25,6	18,4	17,8	14,6	3 677
G	17,8	9,7	8,1	8,4	11,2	18,7	17,5	2 208	16,2	14,6	11,6	12,1	7,8	5,4	6,4	1 881
H	16,3	-	-	-	-	-	-	-	9,6	11,3	15,5	14,4	11,6	7,3	3,5	1 998
I	18,8	19,1	14,6	13,5	10,7	14,8	19,6	2 754	19,8	9,9	13,5	9,9	9,3	6,6	6,8	1 874
K	-	-	27,6	20,5	15,8	10,8	20,9	-	15,4	13,7	12,7	27,7	-	17,5	21,2	3 375
L	18,7	-	35,4	32,4	16,8	18,6	20,8	4 495	23,0	21,4	15,9	8,0	9,0	9,6	18,3	2 537
M	16,3	13,8	13,1	10,7	10,7	10,4	9,9	2 148	6,7	8,1	4,9	5,9	6,4	4,8	5,6	1 085
N	9,4	7,1	-	18,5	7,5	6,1	5,8	1 790	16,2	10,7	8,3	10,8	8,7	10,8	15,2	1 974
O	32,5	18,8	16,6	25,3	-	35,2	29,9	4 720	28,4	32,7	-	-	31,5	15,1	15,5	-
P	20,1	17,6	11,3	10,6	9,4	11,6	19,8	2 412	17,5	-	25,8	-	34,5	-	-	-
$\bar{x}$	23,5	18,9	18,5	17,4	13,6	16,2	17,1	3 106	17,7	16,5	15,3	14,4	14,7	11,3	11,9	2 389
SEM	2,3	2,8	2,5	1,9	1,0	1,9	1,6	312	1,8	2,0	1,6	2,0	2,3	1,3	1,5	269

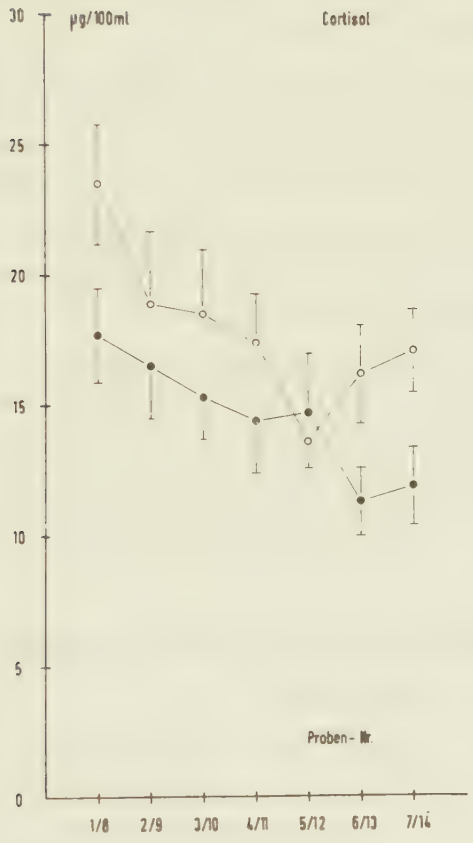


Abb. 32: Die Werte des Cortisols, während der oralen Glukosebelastung vormittags (o—— o) und nachmittags (●—— ●). Aufgetragen sind die Mittelwerte ± SEM der Probanden A bis P.

3.3.3.6. Die Werte des Wachstumshormons der Probanden der zweiten Gruppe

Die Werte des Wachstumshormons zeichnete sich vor allem durch einen großen Streubereich aus. In der graphischen Darstellung (Abb. 33) liegen die Vormittagswerte unter den nachmittäglichen, dann darüber. Ab dem Zeitpunkt 90 Minuten steigen die Werte vormittags kontinuierlich an, vom selben Zeitpunkt ab fallen sie nachmittags ebenso kontinuierlich.
Die statistische Auswertung mit dem Wilcoxontest für paarige Stichproben erbrachte nur für den Zeitpunkt 120 Minuten einen mit p 0,05 signifikanten Unterschied.
Die einzelnen Werte sowie die Flächen, als Integral jeder Glukosebelastung, sind Tabelle 12 zu entnehmen.

3.3.3.7. Die Werte des Prolaktins der Probanden der zweiten Gruppe

Die Werte des Prolaktins zeigen vormittags wie nachmittags ein fallendes Profil, der Nullwert ist jeweils der höchste Wert. Vormittags w rde der kontinuierliche Fall durch einen Peak bei 120 Minuten unterbrochen. In der graphischen Darstellung (Abb. 34) liegen die Nachmittagswerte über den Vormittagswerten.
Der Wilcoxontest für paarige Stichproben erbrachte für die Werte zum Zeitpunkt 120 und 180 Minuten einen signifikanten Unterschied mit p 0,005.
Die einzelnen Werte, sowie die Flächen als Integral der Werte jeder Glukosebelastung sind Tabelle 13 zu entnehmen.
Die hohen Werte O_{10} bis O_{14} und P_9 bis P_{14} wurden für die Berechnung der Mittelwerte, des SEM und der Flächen nicht berücksichtigt.

Tabelle 12: Die Werte des Wachstumshormons (HGH), in ng/ml, nach Probanden geordnet:

	Vormittag								Nachmittag							
Proband	1	2	3	4	5	6	7	Fläche	8	9	10	11	12	13	14	Fläche
A	6,7	1,4	0,7	2,2	0,7	0,7	4,3	336	1,3	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7	–	–
B	11,9	3,8	2,6	1,7	0,9	0,7	1,8	496	17,0	8,1	–	14,1	11,2	7,9	2,9	2 548
C	2,5	1,5	3,1	5,2	4,0	1,9	7,8	625	10,0	3,7	3,4	7,2	6,2	3,7	7,3	976
D	1,6	0,7	0,9	0,7	0,8	1,6	10,3	319	4,0	2,1	1,6	1,0	1,9	2,2	3,1	902
E	6,9	8,0	2,6	1,6	1,0	1,1	1,6	556	2,5	1,5	1,6	1,1	0,7	2,2	2,2	283
F	0,7	1,1	0,7	0,7	1,0	1,0	0,7	156	1,3	0,7	0,7	1,1	0,9	0,7	1,3	162
G	1,8	0,9	1,0	0,9	0,7	2,4	1,5	226	3,5	2,7	1,4	0,8	1,0	1,0	0,7	270
H	11,2	–	–	–	–	–	–	–	1,0	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	147
I	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	4,1	4,6	303	8,9	2,5	1,3	8,0	5,8	4,1	9,1	147
K	3,9	1,1	0,8	0,9	0,8	0,8	4,9	264	1,7	1,2	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	169
L	0,8	18,1	7,1	2,3	1,2	0,8	0,8	909	1,4	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	153
M	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	21,1	15.5	973	4,5	1,5	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	220
N	6,4	1,0	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	234	4,6	1,0	1,1	0,8	0,8	0,8	2,8	246
O	1,3	0,8	1,0	2,5	24,0	10,4	10,9	696	16,9	12,0	29,0	38,4	14,6	4,3	3,2	3 250
P	1,9	0,8	1,0	1,2	1,3	2,9	2,6	283	11,7	22,2	13,9	10,1	20,8	11,3	75,2	3 652
$\bar{x}$	3,9	2,9	1,7	1,5	2,8	3,4	4,9	464,8	6,0	4,1	4,1	5,8	4,5	2,8	2,7	1 442,7
SEM	1,0	1,3	0,5	0,3	1,6	1,5	1,2	74,71	1,4	1,5	2,1	2,6	1,6	0,8	0,7	508,42

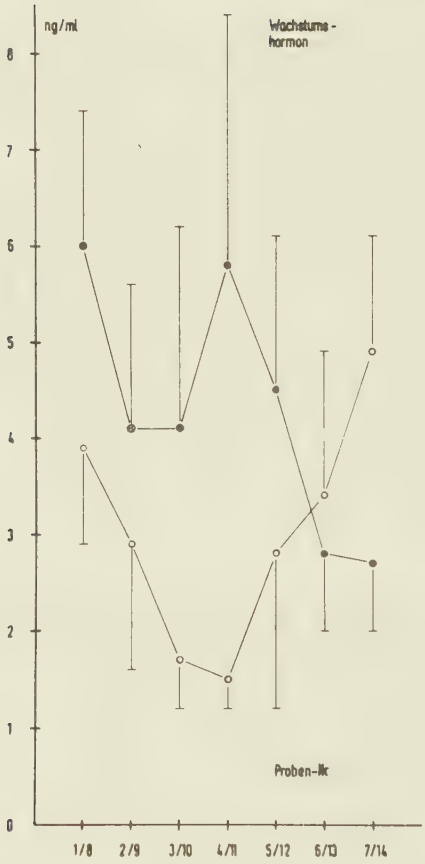


Abb. 33: Die Werte des Wachstumshormons, während der oralen Glukosebelastung vormittags (o——o) und nachmittags (•—•). Aufgetragen sind die Mittelwerte ± SEM der Probanden A bis P.

Tabelle 13: Die Werte des Prolaktins (HPRL), in uE/ml gemessen, nach Probanden geordnet:

	Vormittag								Nachmittag							
Proband	1	2	3	4	5	6	7	Fläche	8	9	10	11	12	13	14	Fläche
A	178	171	157	151	126	88	146	25 650	161	176	145	161	147	208	–	–
B	318	380	379	295	325	265	255	57 885	133	361	365	243	234	269	311	50 820
C	319	348	184	186	714	485	375	67 920	320	177	219	266	240	206	189	40 875
D	201	108	105	132	84	103	78	20 145	180	277	220	172	112	96	132	30 990
E	174	109	111	71	77	116	99	18 615	193	150	142	118	123	108	129	24 060
F	255	212	178	202	174	147	150	33 465	258	225	290	172	169	182	198	37 980
G	86	131	99	109	121	92	120	19 650	171	252	212	163	149	127	122	31 485
H	147	–	–	–	–	–	–	–	165	278	322	341	301	180	169	47 670
I	250	258	236	191	155	158	154	36 000	362	355	338	360	323	270	207	57 915
K	326	210	168	136	93	93	117	27 645	298	235	232	170	193	178	206	37 800
L	240	206	152	91	71	81	73	22 725	73	69	63	63	98	98	192	15 645
M	199	152	141	131	117	130	176	25 755	383	350	175	180	149	161	112	37 875
N	243	271	230	183	312	252	190	43 425	381	436	279	256	217	254	226	52 365
O	133	126	129	101	429	221	131	34 140	164	248	(1790)	(1403)	(943)	(866)	(775)	–
P	235	161	101	133	101	113	123	23 640	344	(4697)	(3983)	(3024)	(2081)	(1775)	(1112)	–
$\bar{x}$	220	203	169	150	207	167	156	23 707	289	256	230	205	188	179	182	
SEM	18	22	19	15	48	29	20	2 357	26	26	24	23	19	17	16	

Die eingekammerten Werte liegen weit über den normalen Spiegeln und wurden bei der Berechnung von $\bar{x}$ und SEM nicht berücksichtigt.

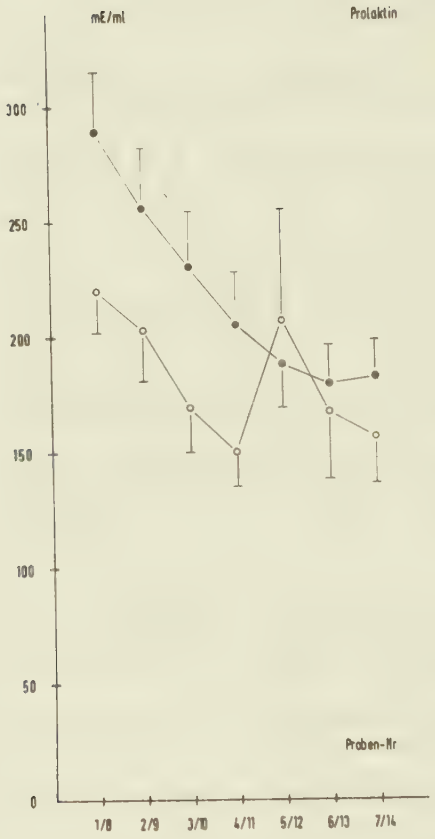


Abb. 34: Die Werte des Prolaktins, während der oralen Glukosebelastung vormittags (o——o) und nachmittags (●——●). Aufgetragen sind die Mittelwerte ± SEM der Probanden A bis P.

Nicht berücksichtigt sind die hohen Werte O_{10} bis O_{14} und P_9 bis P_{14}.

3.3.3.8. Die Werte des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) der Probanden der zweiten Gruppe

Bei einem großen Streubereich zeigen die Vormittagswerte ein fallendes Profil mit Plateaubildung ab 90 Minuten, die Nachmittagswerte einen Anstieg mit ebenfalls Plateaubildung ab 60 Minuten.

Die Werte sind Tabelle 14 zu entnehmen, unter Fläche wird wieder das Integral sämtlicher Werte einer Glukosebelastung verstanden.
Die graphische Darstellung der Werte ist in Abb. 35 zu sehen.
Der Wilcoxontest für paarige Stichproben erbrachte nur für den Zeitpunkt 0 Minuten einen signifikanten Unterschied mit p 0,01.

Tabelle 14: Die Werte des thyreoideastimulierenden Hormons (TSH), in uU/ml gemessen, nach Probanden geordnet:

	Vormittag								Nachmittag							
Proband	1	2	3	4	5	6	7	Fläche	8	9	10	11	12	13	14	Fläche
A	0,54	0,34	0,12	0,1	0,1	0,13	0,29	35,8	0,17	1,25	1,05	1,10	0,96	1,02	–	–
B	1,05	1,24	1,54	0,15	0,13	0,1	0,1	112,0	0,23	0,28	0,22	0,48	0,28	0,44	0,24	54,7
C	0,20	0,32	0,67	0,17	0,22	0,25	0,20	54,9	0,31	0,40	0,42	0,50	0,57	0,49	0,42	82,4
D	0,53	0,67	0,95	0,1	0,17	0,1	0,1	69,1	0,1	0,1	0,31	0,1	0,1	0,20	0,17	28,3
E	0,26	0,18	0,32	0,1	0,1	0,1	0,1	29,4	0,1	1,08	0,93	0,88	1,09	0,97	1,25	168,7
F	0,84	0,73	0,61	0,53	0,60	0,63	0,66	115,5	0,68	0,68	0,54	0,49	0,41	0,55	0,57	98,8
G	1,18	0,82	0,91	0,88	0,92	0,80	0,97	162,1	0,77	0,75	0,71	0,72	0,77	0,78	0,67	133,5
H	1,01	–	–	–	–	–	–	–	0,59	0,60	0,55	0,49	0,25	0,51	0,66	90,7
I	0,48	0,45	0,28	0,37	0,31	0,21	0,22	59,1	0,48	0,41	0,28	0,34	0,28	0,28	0,38	60,6
K	1,19	0,76	0,71	0,73	0,65	0,74	0,89	138,9	1,05	0,79	0,66	0,75	0,86	0,96	1,22	154,6
L	1,44	1,25	1,03	1,05	0,89	0,03	0,99	190,9	0,77	0,68	0,51	0,49	0,58	0,52	0,64	104,5
M	0,64	0,36	0,28	0,42	0,28	0,33	0,43	66,1	0,65	0,38	0,27	0,28	0,47	0,23	0,32	63,4
N	0,70	0,73	0,55	0,63	0,79	0,59	0,56	117,6	0,91	0,93	0,91	0,80	0,61	0,83	1,05	151,8
O	0,17	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	19,0	0,1	0,26	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	22,8
P	0,22	0,35	0,14	0,48	0,1	0,23	0,1	43,8	0,1	0,35	0,32	0,20	0,15	0,16	0,19	39,7
$\bar{x}$	0,69	0,59	0,59	0,42	0,38	0,37	0,41	90,7	0,47	0,60	0,52	0,51	0,50	0,54	0,56	89,6
SEM	0,11	0,10	0,11	0,08	0,08	0,08	0,09	14,96	0,09	0,08	0,07	0,08	0,08	0,08	0,10	13,88

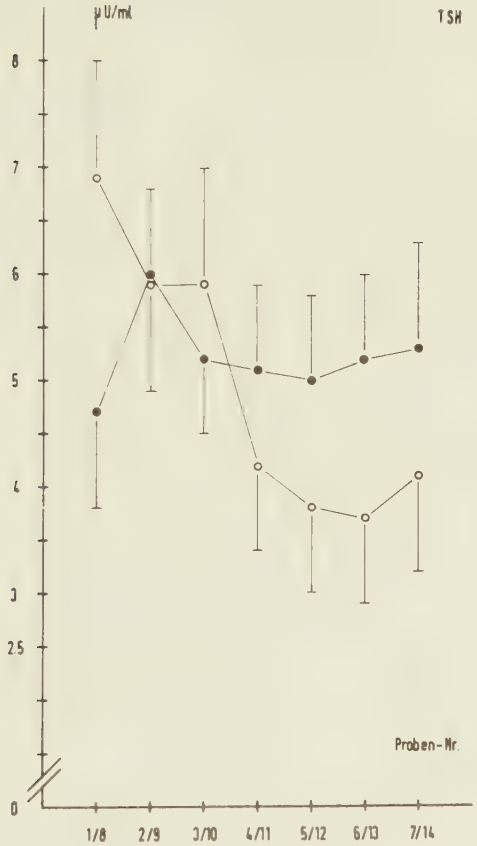


Abb. 35: Die Werte des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH), während der oralen Glukosebelastung vormittags (o——o) und nachmittags (●——●).
Aufgetragen sind die Mittelwerte ± SEM der Probanden A bis P.

3.3.3.9. Die Serum-chemischen Werte der Probanden der zweiten Gruppe

Um den venösen Zugang über die gesamte Versuchsdauer offen zu halten, wurde den Probanden 1 bis 2 Liter physiologische Kochsalzlösung infundiert. Es wurde versucht, mit der geringst möglichen Infusionsmenge den venösen Zugang offen zu halten. Jeweils zu Beginn einer Glukosebelastung wurden Phosphor, Kreatinin, Natrium, Kalium und Kalzium bestimmt.

Die Elektrolyte wurden gemessen, um zu sehen, ob die Änderung der Glukosetoleranz mit einer Verschiebung der Elektrolyte einhergeht. Wie aus Tabelle hervorgeht, die Werte, Mittelwerte und SEM der gemessenen Parameter enthält, ist ein Abfall des Kreatinins und des Kaliums zu beobachten. Die Phosphor- und Natriumwerte blieben gleich, die Kalziumwerte weisen einen geringen Abfall auf. Der Abfall des Kreatinins und des Kaliums könnte durch die Flüssigkeitszufuhr und die damit verbundene Verstärkung der Diurese erklärt werden.
Da die infundierte Menge der physiologischen Kochsalzlösung individuell sehr unterschiedlich war, und keinerlei Korrelation zur Körpergröße und Gewicht bestand, wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Tabelle 16: Die Serum-chemischen Werte, nach Probanden geordnet:

	Phosphor	Kreatinin	Natrium	Kalium	Kalzium
	mg/100ml	mg/100ml	mval/L	mval/L	mval/L
A_1	4,64	1,06	146	4,8	4,8
A_8	4,61	0,83	140	4,2	4,8
B_1	4,86	1,35	136	3,7	4,5
B_8	5,70	0,73	137	3,8	4,6
C_1	4,78	0,6	140	4,7	4,7
C_8	4,74	0,57	140	3,8	4,5
D_1	3,23	0,98	139	4,8	5,1
D_8	4,17	1,07	137	4,0	4,6
E_1	5,16	0,83	141	4,1	4,9
E_8	4,42	0,80	141	3,9	4,8
F_1	4,01	0,9	141	4,8	4,9
F_8	3,79	0,81	143	4,7	5,0
G_1	3,84	1,10	143	4,3	4,9
G_8	3,70	1,10	140	4,0	4,3
H_1	-	-	-	-	-
H_8	4,35	0,87	145	3,9	4,9
I_1	5,09	0,83	141	4,5	4,6
I_8	5,09	0,76	141	4,3	4,2
K_1	3,83	1,12	143	4,1	4,8
K_8	3,9	0,83	142	3,9	4,6
L_1	3,09	1,09	143	4,8	4,7
L_8	4,07	1,0	142	4,1	4,5

Fortsetzung der Tabelle: Die Serum-chemischen Werte, nach Probanden geordnet:

	Phosphor	Kratinin	Natrium	Kalium	Kalzium
	mg/100ml	mg/100ml	mval/L	mval/L	mval/L
M_1	4,04	0,78	135	4,1	5,1
M_8	4,69	0,70	136	3,8	4,7
N_1	3,29	0,98	146	4,2	5,2
N_8	4,14	0,72	144	3,8	4,7
O_1	4,09	0,74	145	4,3	4,8
O_8	4,05	1,43	143	4,1	4,7
P_1	4,04	0,82	140	3,4	5,1
P_8	4,14	0,70	139	3,6	4,8
$\bar{x}$	4,20	0,93	141	4,33	4,86
SEM_1	0,18	0,05	0,88	0,12	0,05
$\bar{x}$	4,37	0,80	1,40	3,99	4,62
SEM_8	0,14	0,04	0,67	0,07	0,05

3.3.3.10. Die Blutbilder der Probanden der zweiten Gruppe

Wegen des Blutverlustes von 420 ml über die gesamte Versuchsdauer wurden den Probanden zu Beginn jeder Glukosebelastung Blut zur Bestimmung des Hämoglobinwertes der Erythro- und Leukozytenzahl, des HbE und des Hämatokrites abgenommen.
Zum Ende jeder Glukosebelastung wurde dann noch einmal Hämoglobin und Hämotokrit bestimmt.
Die Probanden verloren während der 3-stündigen Glukosebelastung jeweils 200 ml Blut, für die Bestimmung sämtlicher gemessenen Parameter und für den Monitor, in der Zeit zwidchen den beiden Belastungen 20 ml für den Monitor.
Der Hämoglobinwert sinkt während der ersten Glukosebelastung, um die übrige Versuchsdauer konstant zubleiben.
Der Hämatokritwert sinkt während den beiden Belastungen, kann sich aber in der Pause mit dem nur geringen Blutverlust wieder erholen.
Die Zahl der Erythrozyten war vor der zweiten Belastung niedriger als vor der ersten, die Leukozyten verhielten sich umgekehrt.
Der HbE-Wert blieb erwartungsgemäß konstant.
Das Verhalten dieser Werte ist mit dem Blutverlust und der gleichzeitigen Infusion der Kochslazlösung zu erklären.
Die einzelnen Werte, X und SEM sind Tab. zu entnehmen.

Tabelle 17: Die Blutbilder, nach Probanden geordnet:

	Hämoglobin, in g/100ml				Erythrozyten, in Mill/ml		Leukozyten, pro ml		HbE, in yy		Hämatokrit, in %			
	1	7	8	14	1	8	1	8	1	8	1	7	8	14
A	16,2	13,1	13,3	-	5,29	4,37	5200	6000	30,5	30,1	46	39	38	-
B	12,2	11,8	12,5	11,2	4,03	-	7100	-	30,0	-	34	33	36	33
C	14,2	13,4	12,5	13,1	4,65	4,09	10700	11100	30,3	30,3	41	39	36	37
D	16,9	14,4	15,1	14,2	5,68	5,26	6500	9800	29,5	28,4	47	41	42	36
E	16,0	15,0	14,3	14,8	5,48	4,98	7600	6700	28,8	28,4	45	41	38	40
F	17,7	14,9	14,3	15,9	5,66	4,78	6600	10900	31,0	31,0	50	42	45	46
G	15,5	13,3	14,0	13,7	5,46	4,28	6200	9100	28,1	28,6	44	37	39	38
H	16,9	15,2	15,0	14,9	5,48	4,84	4300	5100	30,5	30,7	48	43	42	38
I	13,3	11,4	10,9	10,1	4,67	3,91	5500	7000	28,1	28,0	39	33	32	31
K	15,0	13,6	13,2	14,3	5,11	4,59	6700	9000	29,0	28,3	43	39	39	41
L	14,2	14,5	12,8	13,5	4,80	4,59	6900	6400	29,9	31,8	40	38	38	-
M	13,5	11,4	11,5	10,8	4,77	4,28	7100	5900	28,0	26,8	38	22	42	27
N	15,0	12,8	13,7	11,9	4,45	4,15	8100	7300	33,6	33,0	41	34	40	31
O	13,9	10,9	13,3	12,1	4,49	4,25	7800	7100	30,9	31,1	38	30	37	34
P	15,0	11,6	13,2	-	4,68	4,04	5600	5800	31,8	32,0	41	33	35	-
$\bar{x}$	15,0	13,2	13,5	13,0	4,98	4,54	6600	7600	30,0	29,9	42,3	36,6	39,6	35,7
SEM	0,39	0,38	0,35	0,46	0,13	0,12	406	481	0,39	0,48	1,1	1,5	0,9	1,4

4. DISKUSSION

4.1 Der Glukosemonitor

4.1.1. Das Meßsystem des Glukosemonitors

Das Meßsystem stellt sich als genau arbeitende Einheit dar, wie die in 3.2. beschriebenen Versuche zeigen. Die Übereinstimmung mit den Ergebnissen nach der Hexokinasemethode ist unter Zugrundelegung der üblichen Normen der klinischen Chemie als gut zu bezeichnen.
Allerdings ist der Prototyp des Meßsystems, wie er für alle Messungen verwendet wurde, für einen Routineeinsatz nicht geeignet. Für jeden Lauf musste man mindestens mit einer Stunde Vorbereitungszeit rechnen. Da in der Enzymsäule nur ein Teil der Glukose oxidiert wird, konnte der Puffer jeweils nur einmal verwendet werden. Ein geschlossener Kreislauf hätte eine Anreicherung der Glukose im Puffer und somit eine instabile Basislinie erbracht. Eine restliche Oxidation der Übriggebliebenen Glukose, die Voraussetzung für ein geschlossenes System ist, erfordert eine zusätzliche Enzymsäule und die Zuführung weiteren Sauerstoffs. Problematisch erwies sich die Einbringung zusätzlichen Sauerstoffs in den Puffer, es konnte für den ersten Prototyp des Monitors keine befriedigende Lösung für die restlose Eliminierung der Glukose aus dem Meßkreislauf gefunden werden.
Weitere Nachteile des Prototyps, wie Größe des Gerätes und Abhängigkeit von einem Wasseranschluß sind bei dem zweiten, in 2.1.7. beschriebenen Monitor, im wesentlichen beseitigt worden.

4.1.2. Das Probenahmesystem des Glukosemonitors

Kruse-Jarres J.D. (87) diskutierte 1969 die Ursachen der Blutzuckerspiegelschwankungen des venösen Blutes bei kontinuierlicher Registrierung.
Er unterteilte die Ursachen in technische, stoffwechselbedingte und andere. Unter stoffwechselbedingten Ursachen verstand er z.B. Pankreastumor, Phäochromozytom, progrediente Leberparenchymschäden u.ä., ausserdem Insulin- und Glukosebelastungen. Unter der Überschrift " andere Ursachen " führte er starke Kreislauflabilität an.
Wie er zusammen mit Klingmüller (88) zeigte, verursachen auch rasche Volumenänderungen in der punktierten Vene Schwankungen des gemessenen Blutglukosespiegels, allerdings nur bei i.v.-Belastungen, nicht bei ausgeglichener Stoffwechsellage.
Kruse-Jarres beschrieb (87) eine Patientin mit extrem starken Blutdruckschwankungen mit Amplitudenunterschieden von 50 mm Hg systolisch und diastolisch, Pulsschwankungen von 40 Schlägen, beides in einer Frequenz von zwei Minuten. Die Schwankungen betrugen maximal 100 mg/100 ml Blutglukose nach i.v.-Belastung mit 0,33 g Glukose/kg Körpergewicht. Nach einer Woche Tranquilizertherapie mit Normalisierung des Kreislaufes zeigte die Patientin ein völlig störungsfreies Glukogramm. Ausserdem berichtet Kruse-Jarres (87) von einem Probanden, bei dem ein kurzer peripherer Kreislaufkollaps während einer Insulinbelastung zum kollabieren der kanületragenden Vene führte.

Diese Erklärungen für Schwankungen im Glukogramm können aber zur Erklärung der häufigen und schnell einsetzenden Störungen in dieser Arbeit nicht herangezogen werden, weil die hier vorgestellten Probanden Kreislaufstabil waren.
1976 fanden Kruse-Jarres et al (86) sowohl bei Menschen, wie auch bei Schäferhunden, daß die experimentelle Ischämie einer Extremität zu einem intensiven Glukoseabfall führt. Paralell dazu registrierten sie einen Abfall des Blut-pH, sowohl arteriell wie venös. Karpf (76) führt dieses Phänomen auf den Glukoseverbrauch in den Zellen durch anaerobe Glykolyse zurück, sichtbar an den steigenden Laktatspiegeln.
Bei den Probanden der vorliegenden Arbeit ist ein Ischämie des Armes ausgeschlossen, sodaß auch dieses Phänomen als Ursache der Störungen nicht in Frage kommt.
Als Erklärung für die in der vorliegenden Arbeit auftretenden hochfrequenten Schwankungen bleiben technische Probleme, die im Bereich des Probenahmegerätes lagen, und zwar speziell die Kanüle und das Blutentnahmegerät betreffend.
Durch die in 3.1.1.2. beschriebenen Maßnahmen wurde sichergestellt, daß die Ismatec-Pumpe des Probenahmesystems konstante Förderleistung brachte, die Pumpe im Meßkreislauf war eine Stempelpumpe mit hoher Förderkonstanz. Somit sind die Schwankungen in der Leistung der Pumpen und Effekte am Dialysator, wo es zu sinusförmigen Oszillationen kommen kann, ausgeschlossen.
Bei allen in-vivo-Messungen der vorliegenden Arbeit waren die Ursache der häufigen Störungen mit starkem Glukoseabfall in erster Linie Verstopfungen, die sich an der Kanülenspitze des Probenahmegerätes abspielten.

Eine Erhöhung des Heparinzusatzes ist ungeeignet, weil sich die Thrombenbildung wohl meist vor der Kanülenspitze ereignet, dorthin aber das zugeführte Heparin nicht kommen soll. Ausserdem müsste das Verstopfungsproblem, wäre es von der Heparindosierung abhängig, bei allen Probanden etwa gleich häufig auftreten.

Die Vermutung, daß mechanische Irritation der Kanüle zu Förderunregelmäßigkeiten führt, konnte durch Versuch 3.1.2. widerlegt werden.

Die Verstopfungshäufigkeit läßt sich auch nicht mit Geschlecht oder Venendurchmesser korrelieren, Proband H hatte z.B. sehr ausgeprägte Venen, und es gelang trotzdem nicht, eine kontinuierliche Blutförderung zu erreichen.

Andererseits muß die Lage der Kanüle in der Vene eine große Rolle spielen, wie der immer wieder beobachtete Abfall des Glukosespiegels im Glukogramm bei Bewegung des Armes zeigt. Die Kanüle wurde an der palmaren Seite des Unterarmes, ungefähr in der Mitte zwischen Handgelenk und Ellbogen gelegt, und fixiert, um möglichst geringe Störungen der Kanülenlage zu erreichen. Trotzdem konnte schon eine ganz kleine Verschiebung der Kanüle die Werte des Glukosemonitors beeinflussen.

Auffällig ist, daß ausser in einigen Arbeiten von Pfeiffer (z,B. 126) die in den Arbeiten veröffentlichten Glukogramme immer einen störungsfreien Lauf zeigen. Der Ort der Blutentnahme ist, soweit es sich um menschliche Probanden handelte, bei allen Autoren derselbe. Als Kanüle wurde nicht nur die Braunüle, sondern auch ein Gerät der Firma Medicut Aloe Medical, St. Louis, Miss. verwandt (47).

Kerner berichtete (77) bei Verwendung der Braunüle nicht von Verstopfungen des Blutnahmegerätes.
Cole et al (31) verwendeten mit Erfolg einen nicht thrombogenetischen intravenöden Katheder, der erstmals von Karwarski (83) beschrieben wurde, um den Gerinnungen, die bei der Doppellumenkathedermethose auftraten, zu vermeiden.

4.1.3. Der statistische Vergleich Hexokinasemethode/Glukosemonitor

Die Arbeit von Albisser et al (6) weist als einzige einen statistischen Vergleich zwischen einem Monitor und einer anderen Glukosebestimmungsmethode auf. Albisser verwendete den Technicon Autoanalyzer I (Technicon Instruments Corp, Tarytown, N.Y.), und verglich mit dem Beckmann Analyzer als Referenzmethode.
Das Ergebnis des staitstischen Vergleichs ähnelt dem unseres in 3.2. beschriebenen Versuches.
Die Steigung der Regressionsgerade war 1,007 $\pm$ 0,012, bei einem Schnitt mit der y-Achse im Nullpunkt.
Die in 3.2. gewonnenen Ergebnisse waren 1,04 bzw. 1,039 als Steigung der Regressionsgeraden mit einem Korrelationskoeffizient von 0,9996 bzw. 0,9992. Die wiederfindungsrate der Glukose ist bei beiden Geräten als gut zu bezeichnen.
Ein ganz anderes Bild ergibt sich bei Messungen an Probanden. Bei den drei in Albissers Arbeit (6) abgebildeten Glukogrammen liegen die mit dem Beckmann Analyzer gemessenen Blutzuckerwerte relativ genau auf dem Glukogramm. Eine Aussage über die in-vivi-Wiederfindungsrate enthält diese Arbeit leider nicht.

Der in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Glukosemonitor schneidet bei den in-vivo-Mesungen wesentlich schlechter ab (siehe Regressionsgeraden von 3.3.3.1 und 3.3.3.2.), Steigungen zwischen 0,5 und 1,2 für die Regressionsgeraden können keineswegs als zufriedenstellend bezeichnet werden. Beim Vergleich der einzelnen Läufe (3.3.3.1) hingegen ist zu sehen, daß bei einigen (I,K,M) der Monitor relativ genau ist, während ander unbefriedigend bis unbrauchbar (H) sind.
Da die Meßbedingungen für das System immer gleich waren, ist die Ursache für die unterschiedliche Genauigkeit im Probenahmesytem zu suchen.
Lauf I und K präsentieren sich relativ störungsfrei, während Lauf K multiple Verstopfungen der Kanüle zeigt. Da Lauf K aber, im Vergleich mit anderen Läufen eine guter Wiederfindung der Glukose zeigt, kann nicht alleine die Bildung von Thromben vor oder in der Kanüle für die schlechten Ergebnisse der Regressionsberechnung verantwortlich gemacht werden.
Da das Meßsystem, wie oben beschrieben, einwandfrei arbeitet, muß die Ursache der Ungenauigkeit im Probenahmesystem liegen. In Frage kommen dabei Interaktionen zwischen Kanülenspitze und Venenwand, sowie flottierende Venenklappen, die in unterschiedlichem Ausmaß das Kanülenvolumen verlegen.
Layne E.C. et al (93) diskutieren, daß die Eichung eines mit Vollblut arbeitenden Monitors nur Vollblut, kein wässriger Standard, wie in der vorliegenden Arbeit, verwendet werden sollte. Sie gehen davon aus, daß bei der Eichung der wässrige Standard im Verhältnis 1 : 1 durch die Heparinlösung verdünnt wird, während bei einer Messung mit Vollblut, bei einem Hämatokrit

von 50% wegen der korpuskulären Bestandteile des Blutes das Plasma 1 : 2 verdünnt wird. Layne verbesserte die zu niedrigen Monitorwerte mit einem Korrekturfaktor, in den der Hämatokrit eingeht.

So plausibel diese Überlegung auch scheint, Albisser (3,4,5,6), der mit einem unseren vom Konzept her ähnlichen Glukosemonitor auf Glukoseoxydasebasis mit Sauerstoffdefizitbestimmung per Elektrode arbeitet, hat trotz Verwendung eines wässrigen Standards zur Eichung und eines Vollblutmonitors, wie oben beschrieben, keine falsch, niedrigen Werte erhalten.

Würde die Eichung mit wässrigem Standard eine Rolle für die Genauigkeit des hier vorgestellten Monitors spielen, müssten die Steigungen der Regressionsgeraden immer zu niedrig sein, und dürften sich nicht diesseits und jenseits des Wertes I bewegen. Anscheinend ist die Zeit, die das Blut-Heparingemisch von der Kanülenspitze zum Dialysator bnötigt, ausreichend, um einen Ausgleich des Glukosegehalts von korpuskulären Bestandteilen des Blutes und dem verdünnten Plasma zu ermöglichen.

4.1.4. Der Vergleich des Monitors mit anderen Systemen

Ein extrakorporal arbeitender Glukosemonitor sollte nach Clemens (30) folgende Bedingungen erfüllen:

1) hohe Glukosespezifität und kurze Ansprechzeit
2) Langzeitstabilität, möglichst geringer Drift der Basislinie
3) gutes Signal/Rauschverhältnis
4) Reproduierbarkeit der Glukosewerte über den gesamten interessierenden Wertebereich

5) Bedienungsfreundlichkeit und preisgünstiges Arbeiten

Der in dieser Arbeit vorgestellte Monitor erfüllt die Forderungen eins bis drei gut, Forderung vier gut nur bei in-vitro-Messungen, während die Erfüllung der fünften Forderung mit diesem Gerät zu wünschen übrigläßt, wie bereits zu Beginn der Diskussion gesagt.

Das aufwendige Inversionsverfahren wurde bei diesem Gerät entwickelt, da wegen der unterschiedlichen Kennlinien jeder einzelnen Elektrode eine hohe Genauigkeit nur dann erreicht werden kann, wenn Meß- und Refenzelektrode dieselbe ist.

Layne (93) z.B. konnte mit zwei verschiedenen Elektroden zufriedenstellende Ergebnisse erzielen. Der konstruktive Aufwand, der die Verwendung einer einzelnen Elektrode erlaubt, steht in keinem Verhältnis zur Verbesserung der Meßgenauigkeit, besonders wenn man die wegen der vielen benötigten mechanischen Teile stark erhöhte Störanfälligkeit und Wartungsbedürftigkeit mit in Betracht zieht.

Monitore, wie z.B. von Clemens et al (30), Layne et al (93), Marliss et al (103) oder Albisser et al (3,4,5,6,) verwendet werden, scheinen trotz verschiedener Konstruktionsprinzipien wegen der Bedienungsfreundlichkeit, dem in dieser Arbeit vorgestellten Monitor bisher überlegen.

Neben den extrakorporalen Systemen zur kontinuierlichen Blutzuckerglukosebestimmung wird auch an implantierbaren Sonden gearbeitet, wie Gough (56) berichtete.

Bei dem Sensor handelt es sich im Prinzip um zwei Elektroden, eine mit einer Membran versehen, die immobilisierte Glukoseoxidase und Peroxidase enthält, eine zweite als Referenzelektrode. Derselbe Aufbau kann auch zur extrakorporalen kontinuierlichen Blutglukosebestimmung herangezogen werden (56).

Gough implantierte die Sensoren in Bauchdecken von Rhesusaffen (56), beobachtete diese bis zu 117 Tagen und testete die Sensoren mit oralen Glukosebelastungen der Affen. Die Eichung geschah mit paralellem Bestimmen der Blutglukose durch eine andere Methode.
Die Sensoren maßen den Gewebsglukosespiegel, der nach Goughs (56) Meinung mit dem Blutglukosespiegel im Gleichgewicht steht und sehr schnell auf Änderungen reagiert. Die b-Zelle des endokrinen Pankreas arbeitet ebenfalls mit dem Gewebsglukosespiegel (56).
Die Sensivität der Sensoren nahm während der Implantationsdauer ab. Die Probleme der Sensormethode liegen in der Gewebeverträglichkeit, der Umscheidung des Sensors mit einem Proteinfilm, der Anlagerung von Monozyten und der ungenügenden Langlebigkeit(56).
Für ein extrakorporal arbeitendes künstliches Pankreas oder einen Glukosemonitor kommt jedenfalls zur Zeit ein implantierbarer Sensor nicht in Frage.
Trotz der Schwierigkeiten beim Blutentnahmesystem sind die Ergebnisse des vorgestellten Monitors besser als die der oben beschriebenen Meßtechnik.

4.2. Die circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz

4.2.1. Die Werte der Glukose

Hamman, L. und Hirschmann I. (60,61) führten 1917 die orale Glukosebelastung zur Diagnostik von Glukosestoffwechselstörungen ein. Doch schon bald kamen Zweifel über die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einer oralen Glukosebelastung auf (36).

Toeller und Knußmann (151) sahen, daß die Menge der bei der Glukosebelastung verabreichten Glukose Einfluß auf die Reproduzierbarkeit eines oralen Glukosetoleranztestes hat. Unter standardisierten Testbedingungen wurden die Probanden mit 50, 75 und mit 100 g Glukose oral belastet. Es erwies sich, daß die Belastung mit 100 g eine geringere Streuung aufweist, als die 50 oder 75 g.

Köbberlin et al (81) untersuchten ebenfalls die Reproduzierbarkeit der oralen Glukosebelastung. Sie führten bei 312 nichtdiabetischen Verwandten von Diabetikern drei Toleranzwerte mit 5-jährigem Abstand durch, bei einem Teil der Probanden wurden die Tests in wöchentlichem Abstand wiederholt. Es ergaben sich keine Unterschiede in der Varianz zwischen den Versuchen in Wochen- und 5-Jahresabstand. Köbberlin schließt, daß ein hoher Anteil der Gesamtvarianz des oralen Glukosetoleranztestes ausschließlich auf Zufallsschwankungen beruht.

Neben dem oben bei standardisierten Testbedingungen beschriebenen Einfluß der Zufallsschwankungen auf die orale Glukosetoleranz gibt es auch faßbare Ursachen für die Beeinträchtigung der Reproduzierbarkeit, wie eine inzwischen eingetretene Schwangerschaft, ein sich in der Zwischenzeit entwickelnder Diabetes, oder aber die circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz. Roberts (130) beschrieb als erster die Verschlechterung der Glukosetoleranz am Abend.

Die Arbeiten von Abrams (1) und Carroll (24) zeigten, daß dieses Phänomen unabhängig von der Art der Glukoseapplikation ist, also Faktoren wie intestinale Resorption oder Sekretion von Enzymen der Kohlehydratverdauung keine Rolle spielen.

In einer großangelegten Studie untersuchten Mayer et al ( ) in Chicago 10 559 Personen mit einer Glukosebelastung von 100 g Glukose vormittags und nachmittags. Sie fanden neben einer Abhängigkeit der Glukosetoleranz vom Tageszeitpunkt auch eine Abhängigkeit von der Zeit der letzten Nahrungsaufnahme. Je länger die Fastenperiode dauerte, desto höher war der Blutzuckerspiegel eine Stunde nach Glukoseaufnahme, unabhängig davon, ob die Glukosebelastung vormittags oder nachmittags durchgeführt wurde. Den höchsten Anstieg der Einstundenwerte verzeichneten sie nach acht-stündigem Fasten, die Werte nach zehnstündigem Fasten noch immer deutlich erhöht. Die Zweistundenwerte verhielten sich ähnlich.

Die Abhängigkeit der Glukosetoleranz vom Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme wurde auch von anderen (10,60,125,146,153,) beobachtet, aber erst die statistische Auswertung durch Mayer et al (109) zeigte die Unabhängigkeit dieses Phänomens von der circadianen Schwankung der Glukosetoleranz.

Umgekehrt wurde auch der Staub Traugott Effekt gesehen, und zwar von Bang (10), Hirschmann (60), Staub (146) und Traugott (153). Der Glukoseanstieg bei einer zweiten Glukosegabe fällt um so geringer aus, je näher diese an der ersten liegt.

Durch einen standardisierten Versuchsablauf, der mit drei Glukosegaben früh, mittags und abends den normalen Essgewohnheiten nachempfunden war, versuchten Grabner et al (57) die circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz ohne die oben aufgezeigten Störmöglichkeiten zu zeigen. Der Anstieg des Blutzuckerspiegels war morgens am geringsten, abends am höchsten. Allerdings war die Geschwindigkeit des Anstiegs morgens größer als mittags und abends.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde nachmittags ein verzögert einsetzender, aber wesentlich höherer Anstieg des Blutzuckerspiegels am Nachmittag gesehen. Da auch hier die Testpersonen einem standardisierten Programm unterworfen waren (Bettruhe, zwei Glukosebelastungen, immer zur selben Zeit, normale Ernährung am Vortag), kann dieses Verhalten nicht mit Zufall, oder Fastenperioden vor der Belastung o.ä. erklärt werden. Die von Carroll und Nestel (24), Gibson und Jarrett (52), Grabner et al (57) und Studlar et al (148) beschriebene circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz konnte auch in der vorliegenden Arbeit gesehen werden.

4.2.2. Die freien Fettsäuren

Randle et al (127) postulierten 1963 die gegenseitige Beeinflussung des Stoffwechsels von freien Fettsäuren (FFA) und Glukose im Sinne eines Glukose-Festtsäure-Zyklus. Demnach kommt es bei Zuständen mit erhöhtem Glukosespiegel (postprandial nach kohlehydratreichen Mahlzeiten) zu einer Hemmung der Fettsäurefreisetzung und bei Zuständen mit hohen Konzentrationen von FFA im Serum (Nüchternzustand, nach fettreichen Mahlzeiten) zu einer Hemmung der Glukosewertung durch die energieverbrauchenden Zellen des Muskel- und Fettgewebes und dadurch zu einer Einsparung dieses Substrates zu Gunsten der obligatorisch glukoseverbrennenden Gewebe. Die klinische Bedeutung der von Randle postulierten Beeinträchigung der Glukosetoleranz bei hohen Spiegeln von FFA bzw. eine Verbesserung der Toleranz bei Senkung dieser FFA-Spiegel ist noch umstritten (51).

Die Regelung des Spiegels der FFA erfolgt im wesentlichen durch Beeinflussung ihrer Mobilisation im Fettgewebe durch nutritive, hormonelle und nervöse Faktoren (135).
Die Wirkung diätetischer Faktoren beruht hauptsächlich auf der Verfügbarkeit von Glukose für den Stoffwechsel der Fettzelle. Ist diese hoch, so resultiert eine Hemmung der FFA-Mobilisation, vorwiegend durch die erhöhte Wiederveresterungsrate infolge vermehrter Bildung von Glucerophosphat (135).
Hormone, wie Adrenalin, Noradrenalin, Wachstumshormon, ACTH, TSH, Schilddrüsenhormone, Kortikosteroide, Glukagon und Vasopressin stimulieren die Lipolyse entweder direkt oder indirekt(135).
Gibson et al (51) untersuchten unter anderem auch das Verhalten der FFA nach Insulinbelastungen vormittags und nachmittags. Die Ausgangsspiegel der FFA waren nachmittags höher als vormittags, auch der Abfall nach Insulininjektion war nachmittags größer. Der nachmittags größeren Verschwinderate der FFA stand eine nachmittags kleinere der Glukose gegenüber, die beiden Verschwinderaten unterliegen nach Gibson et al (51) einer negativen Korrelation. Sie berechneten die Kalorien der verschwundenen Glukose und FFA, und stellten fest, daß der Gesamtkalorienbetrag, der vormittags und nachmittags verschwindet, annähernd gleich ist.
Nach Gibson et al (51) könnte Insulin nachmittags stärker inhibitorisch auf die Lipolyse wirken als vormittags, es könnte aber auch nachmittags eine erhöhte Utilisation der FFA vorliegen, eventuell durch Wieder-Veresterung. Die Ursache des Verhaltens der FFA bleibt aber letztlich unklar (51).

Diskutiert wird seit einiger Zeit ein circadian-rhythmisches Verhalten der Insulinrezeptoren (121,123). Ob Anzahl oder Affinität der Insulinrezeptoren mit dem Verhalten der FFA direkt etwas zu tun haben, ist nicht bekannt, nicht zuletzt deswegen, weil bisher vor allem das Verhalten der Insulinrezeptoren von Erythrozyten, die ihre Energie aus der Glukolyse beziehen, untersucht wurde (121). Während in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied im Verhalten der freien Festtsäuren vormittags und nachmittags gefunden werden konnte, berichteten andere (52,101) von geringeren Ausgangswerten und langsameren Absinken vormittags. Diese Diskrepanz wird damit erklärt, daß in der vorliegenden Arbeit, wie oben bereits gesagt, im Gegensatz zu den anderen Arbeiten (51) keine echten Nüchternwerte sind.

4.2.3. Die Rolle des Insulins

Der Erstbeschreiber der Tagesschwankung der Glukosetoleranz, Roberts (131), und andere Autoren (Jarett et al (73), Sensi et al (140), Ben-Dyke (18), und Aparichio et al (8) führen die Verschlechterung der Glukosetoleranz am Nachmittag auf eine verzögerte und verminderte Insulinfreisetzung am Nachmittag zurück. Eine verminderte Insulinfreisetzung wurde am Nachmittag nach standardisierten Mahlzeiten von Malherbe et al (102) gefunden, bei i.v.-Glukosebelastungen von Carroll und Nestel (24), und von Wichelow et al (163), sowie nach Tolbutamid von Sensi et al (143).

Grabner et al (57) fanden am Abend eine verzögerte, aber vermehrte Insulinausschüttung.

Das Integral der Glukose- und Insulinwerte einer Glukosebelastung bezeichneten sie als " Reaktionsfläche ". Die Reaktionsfläche nachmittags war für Insulin und Glukose größer als die des Vormittags.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied der Insulinwerte vormittags und nachmittags, und zwar nach 30, 120, 150 und 150 Minuten nach oraler Glukosebelastung festgestellt werden.

Gibson et al (51) verglichen bei gesunden Erwachsenen die Wirkung von 0,5 E/kgKg Insulin, intravenös verabreicht, nach Standardität am Vortage, vormittags und nachmittags. Sie fanden einen langsameren Blutzuckerabfall nachmittags, keinen tageszeitlichen Unterschied des Insulinabfalls und keinen Unterschied in der Zeit, die zum Erreichen des tiefsten Glukosespiegels notwendig war. Die eliminierte Glukose war am vormittag 48%, am Nachmittag 32% des Ausgangswertes.

Stimmler et al (147), die Gesunde und Diabetiker mit 0,1 E/kgKg Insulin belasteten, sahen bei Diabetikern einen langsameren Abfall der Glukose wie des Insulins. Der Prozentsatz der aus dem Plasma eliminierten Glukose war allerdings bei Gesunden und Diabetikern gleich.

Gibson et al (51), die dieses Ergebnis mit dem ihrigen verglichen, folgerten, daß der Mechanismus, der zum Diabetes führt, ein anderer sein muß wie der, der die circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz verursacht.

Grabner (57)diskutierte als Ursache sowohl eine Schwankung der Gewebsempfindlichkeit auf Insulin, wie auch die verschiedene Sekretionsdynamik des Hormons.

Wäre allerdings die Sekretionsdynamik alleine ausschlaggebend, dürfte Gibson (51) nach i.v.-Gabe der gleichen Insulinmenge nicht verschiedene Wirkungen zu den unterschiedlichen Tageszeiten sehen.
Das Sekretionsmuster, das in der vorliegenden Arbeit gesehen wurde, wäre mit beiden von Grabner (57) diskutierten Thesen vereinbar.
Eine verminderte Insulinfreisetzung am Abend, wie sie von einigen Autoren (s. oben) gesehen wurde, läßt sich mit der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen.
Daß allein das Sekretionsmuster für den Insulinbedarf bei gleicher Ernährung bedeutend ist, wenn es auch nicht die einzige Ursache der Toleranzschwankung sein kann, läßt sich aus einer Arbeit von Mirouze et al (108) entnehmen: Bei Patienten, die, kontrolliert durch ein künstliches Pankreas, Glukosebelastungen unterzogen wurden, wurde der Blutzuckeranstieg und der Insulinbedarf beträchtlich vermindert, wenn zu Beginn der Glukoseinfusion zusätzlich ein Insulin-Bolus von 2 E als " priming dose " verabreicht wurde.
Vergleichbar ist auch die Feststellung, daß bei einem Diabetiker, der mit künstlichem Pankreas behandelt wird, sich der Insulinverbrauch gegenüber der Standardtherapie mit täglichen Injektionen um die Hälfte senken läßt (77).
Ein weiterer Hinweis auf die bedeutende Rolle der Sekretionsdynamik des Insulins läßt sich aus der Arbeit von Albisser et al (6) entnehmen. Er hatte pankreektomierte Beaglehunde an das künstliche Pankreas angeschlossen und mit Glukose belastet. Einmal war die Insulinabgabe aus dem künstlichen Pankreas einfach mit der Höhe des Blutzuckerspiegels korreliert, ein zweites Mal

mit einem Algorhythmus so gesteuert, daß der innerhalb der nächsten 5 Minuten zu erwartende Glukosespiegel für die Infusionsmenge verantwortlich war. Bei der zweiten Steuerungsart fiel bei gleicher Glukosebelastung sowohl der Blutzuckeranstieg wie der Insulinbedarf bedeutend geringer aus.
Ein interessanter Ansatz ist die Untersuchung der Insulin-Rezeptoraffinität.
De Pirro et al (121) sahen an Erythrozyten, die sie von Gesunden und von unbehandelten, nicht Insulinpflichtigen Diabetikern gewannen, daß die Insulinbindung bei Gesunden höher war als bei Diabetikern. Die Ursache hierfür war eine Verringerung der Konzentration der Insulinrezeptoren beim Diabetiker. Eine Verminderung der Insulinrezeptorenaffinität bei Erythrozyten nach Glukosebelastung sahen Insel et al (71), und zwar ungeachtet, ob die Zellen drei oder fünf Stunden nach Versuchsbeginn entnommen wurden. Die Verminderung der Insulinrezeptorenaffinität konnte sich auch in-vitro unter Abwesenheit von Plasmafaktoren entwickeln.
Der Anstieg des Wachstumshormons bei Fasten, Bewegung und Akromegalie, (71) ist mit einem Anstieg der Rezeptoraffinität verknüpft.
Glukosebelastung führt zu einem Abfall der Rezeptoraffinität (114).
Nach Duran-Gracia et al (41) ist bei schwangeren Diabetikerinnen die Zahl der Insulinrezeptoren an den Planzentamembranen geringer. Sie sahen eine negative feed-back Regulierung der Rezeptorzahl durch Insulin.
Pezzino et al (122) beobachteten nach Insulingabe bei Ratten ein rasches Verringern der Insulinrezeptoren an Leberzellenmembranen.

Beck-Nielsen und Petersen (16) berichteten von einer Tagesschwankung der Insulinbindung an Monozyten, mit einem Abfall während des Tages, verbunden mit Nahrungsaufnahme. Diese Feststellung konnte von de Pirro et al (122) nicht bestätigt werden.
Festzustehen scheint, daß Insulin Einfluß auf die Zahl seiner Rezeptoren hat. Wenn bis jetzt auch noch keine eindeutigen Erkenntnisse vorliegen, ist es durchaus denkbar, daß ein Zusammenhang zwischen circadianer Glukosetoleranzschwankung und Rezeptorzahl hergestellt werden kann. Im Augenblick ist der Zusammenhang von Insulin und Rezeptorzahl noch zu wenig fassbar, um daraus die Ursache der Glukosetoleranzschwankung ableiten zu können.

4.2.4. Die Rolle des Glukagon

Glukagon hat keinen direkten Effekt auf die periphere Glukoseutilisation (96).
Es mobilisiert Glukose aus der Leber über drei Mechanismen: Hemmung der Glukosesynthese, Stimulation der Glykogenolyse und Verstärkung der Glukoneogenese (67).
Diese Wirkung auf den Glukoseausstoß der Leber wird im gesamten physiologischen Konzentrationsbereich des Glukagonspiegels von Insulin antagonisiert (119).
Menschliches Glukagon wird von den a-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas gebildet. Identische Zellen wurden im Verdauungstrakt einiger Tiere, so z.B. im Magenfundus des Hundes (133,111,144) entdeckt.

Die Existenz von extrapankreatischen Glukagons beim Menschen ist umstritten (12), (96).

Viele Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit dem Verhalten des Glukagons bei Gesunden, Schwangeren und Stoffwechselkranken unter verschiedenen Voraussetzungen, so z.B. Glukosebelastung, Insulin-, Glukagon- und Stomastatininfusionen und ähnlichem.

Gerich et al (49) fanden bei durch Insulin ausgelöster Hypoglykämie einen beständigen Anstieg des Glukagonspiegels. Weiter sahen sie, daß ein starker Abfall des Glukosespiegels im hyperglykämischen Bereich die Freisetzung von Glukagon auslösen kann.

Unger et al (157), sowie Fronzo et al (45) wiesen eine inverse Relation zwischen Glukagon auf der einen, Insulin und Glukose auf der anderen Seite bei Insulinbelastung nach.

Müller et al (115) untersuchten den Einfluß der Nahrung auf die Glukagonsekretion. Reine Glukosebelastung verursachte einen Abfall des Plasmaglukagons, während orale Proteinaufnahme wie auch parenterale Zufuhr von Alanin oder Arginin die Glukagonsekretion stimulierte.

Behrmann et al (15) zeigten eine positive Korrelation der Insulin/Glukagon-Ration mit dem Plasmaglukosespiegel. Nach Nahrungsaufnahme war die Insulin/Glukagon-Ratio hoch, im Nüchternzustand nieder.

Foa sieht im Glukagon den eigentlichen Gegenspieler des Insulins (43).

Allgemeine Übereinstimmung herrscht darüber (50,157), daß bei Diabetes mellitus der Plasmaglukagonspiegel hoch ist, am höchsten bei diabetischer Ketoacidose.

Einflüsse auf die Glukagonsekretion werden gerne an isolierten Langerhans'schen Inselzellen untersucht, weil wegen der komplexen Situation am Gesamtlebewesen, so z.B. die sorfortige Insulin-Gegenregulation bei Glukoseapplikation, Ergebnisse bei in-vivo Messungen schwieriger zu interpretieren sind (96).
Bei a-Zellen des Hundes konnte gezeigt werden (96), daß Anwesenheit von Insulin die Glukagonsekretion hemmt. Die Überlegung ist, daß Insulin der Glukose ermöglicht, in die Zelle zu gelangen und dort die Glukagonfreisetzung zu hemmen.
Beim Menschen sah Hartfield (64) nach oraler Glukosebelastung eine verstärkte Supprimierbarkeit des Plasmaglukagons bei übergewichtigen hyperinsulinänimischen Patienten, während bei Insulin-Mangel-Diabetikern die Supprimierbarkeit fehlte.
Bei diabetischer Ketoacidose erfolgt auf Insulingabe ein prompter Abfall des Plasmaglukagonspiegels (9,115).
In der Schwangerschaft, in der gewöhnlich eine Hyperinsulinämie besteht, zeigte sich bei intravenöser (100) oder oraler (32) Glukosegabe Hypersuppressibilität des Plasmaglukagons.
Kerner erreichte bei Anwendung des künstlichen Pankreas keine völlige Normalisierung des Plasmaglukagons bei Diabetikern (77).
Unger und Orci (158) stellen für den Diabetes die Hypothese einer " bihormonalen Abnormalität " auf.
Eine Verbesserung der Diabeteskontrolle durch Glukagonsuppression mit Somatostatin wird diskutiert (128).
Trotz vieler Ansätze sind noch nicht alle Aspekte des Zusammenwirkens von Insulin und Glukagon geklärt. Es werden auch ab und zu Beobachtungen gemacht, die sich nicht ohne weiteres in das bisher vorliegende Mosaik einfügen lassen. So wird z.B. von vier pankreetomierten Patienten berichtet, die ohne Glukagon-

einfluß diabetische Blutglukose und Plasma-3-hydroxybut-Werte aufwiesen (12).
Ein Hinweis auf eine Tagesrhythmik der Glukagonsekretion konnte bis jetzt allerdings noch nicht gefunden werden.
Im Augenblick läßt sich mit Glukagonwirkung nicht stichhaltig die circadiane Tagesrhythmik der Glukosetoleranz erklären.
Daß die Ursache der Toleranzschwankung aber im komplexen Zusammenhang zwischen Insulin, Glukose und Glukagon gefunden werden kann, ist durchaus vorstellbar.

4.2.5. Die Rolle des Wachstumshormons

Houssay et al (70) beschrieben 1949 die diabetogene Wirkung des Wachstumshormons (HGH). Gibson (51) fand bei Insulinbelastung morgens und nachmittags, daß der Anstieg des HGH-Spiegels und Cortisol bei labilen Diabetikern. Die Plasma-HGH-Spiegel waren nieder mit überlagernden Peaks, das Cortisol zeigte seinen normalen Tagesrhythmus. Es konnte keine Relation zwischen den Hormonspiegeln und den Blutglukoseschwankungen gefunden werden.
Schnurre et al (137) berichteten, daß bei Normalpersonen die Glukosetoleranz verbessert wird, wenn der Schlaf-abhängige HGH-Anstieg verhindert wird.
Beck et al (14) sahen, daß HGH die Insulinantwort auf Glukose erhöht.
Vigneri et al (159) zeigten 1976, daß der HGH-Spiegel bei schlecht eingestellten Diabetikern höher und schwankender waren als bei gleich alten Kontrollpersonen.

Nach guter Einstellung der Diabetiker konnte ein Abfall der hGH-Spiegel beobachtet werden. Sie vermuteten, daß die Ursache der erhöhten Spiegel in der metabolischen Störung der Diabetiker liegt.

De Fronzo et al (45), über deren Versuche mit einer durch permanente Glukoseinfusion herbeigeführten einstündigen Hyperglykämie wie schon oben berichtet wurde, hatten auch das Verhalten von hGH untersucht. Die hGH-Spiegel waren während der hyperglykämischen Periode nieder, und veränderten sich auch nicht signifikant während der Phase, in der der Blutzuckerspiegel bis unter die Nüchternwerte fiel.

In der eigenen Arbeit weisen zwar die hGH-Werte neben der großen Streubreite graphisch ein unterschiedliches Verhalten vormittags und nachmittags auf, während die Prüfung durch den Wilcoxontest für paarige Stichproben kein signifikant unterschiedliches Verhalten erbrachte. Ein Hinweis, daß erhöhte hGH-Spiegel nachmittags die circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz verursachen, konnte jedenfalls in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Dieses Ergebnis paßt zu den oben zitierten Arbeiten, die alle keinen Hinweis auf hGH im Zusammenhang mit der Glukosetoleranzschwankung tagsüber enthalten. Der nächtliche hGH-Anstieg (89) kommt wegen der maximal 240-minütigen Wirkungsdauer (89) des hGH für eine Verschlechterung nachmittags nicht in Frage. Trotz der unbestrittenen diabetogenen Wirkung des hGH (z.B. 89) kann es, zumindest nicht alleine, für die circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz verantwortlich gemacht werden.

4.2.6. Die Rolle des Prolaktins

Der Einfluß des Prolaktins auf den Glukosestoffwechsel wurde von Manns et al (102) bei Schafen und von Rathgeb et al (129) bei Hunden gezeigt.

Prolaktin verschlechtert die Glukosetoleranz bei hypophysären Zwergen und bei hypophysektomierten juvenilen Diabetikern, wie Mc Garry berichtete, und stimuliert nach Berle et al (21) den Fettstoffwechsel.

Landgraf et al (90) sahen bei Patienten mit Hyperprolaktinämie eine verzögerte und erhöhte Insulinfreisetzung nach morgendlicher oraler Glukosebelastung mit Verschlechterung der Glukosetoleranz. Zum selben Ergebnis kamen Tournaire et al (152).

Der "insulinogenic Index", das Verhältnis der Reaktionsflächen von Insulin und Glukose ist nach Landgraf (90) bei Patienten mit Hyperprolaktinämie signifikant höher als bei Normalpersonen, die Behandlung mit Bromocriptin (CB 154) brachte einen klaren Abfall sowohl des Prolaktinspiegels, verbunden mit einem Sinken der Insulin- und Glukosewerte, wie auch des "insulinogenic Index". Eine Korrelation zwischen den absoluten hPRL-Spiegeln und der Stoffwechselstörung ließ sich allerdings nicht finden, was auf die Diskrepanz zwischen biologischer Aktivität und Immunoreaktivität des hPRL zurückgeführt wurde.

Drejer et al (38) untersuchten Prolaktinspiegel bei Diabetikern. Sie beobachteten normale Prolaktinspiegel ohne Korrelation zu den Schwankungen der Blutglukose.

Nach Labhart ist der Prolaktinspiegel am Nachmittag am tiefsten, und steigt in der Nacht kontinuierlich an (89).

Von Werder (161) schreibt hingegen: " Die Prolaktinsekretion unterliegt keinem circadianen Rhythmus wie die ACTH-Sekretion, obwohl eine diurnale Variation der Prolaktinsekretion festgestellt wurde. So finden sich während des Schlafs höhere Prolaktinspiegel, wobei es zusammen mit dem Anstieg des Wachstumshormons zu einem Anstieg der Prolaktinsekretion kommt, der den Wachstumshormonspeak weit überdauert (136). Analog zum Wachstumshormon läßt sich auch der nächtliche Prolaktinpeak mit dem Schlaf verschieben. Diese diurnale Periodizität läßt sich sowohl in der Follikel- als auch in der Lutealphase bei Frauen und bei Männern nachweisen ".

In der vorliegenden Arbeit ist statistisch kein signifikanter Unterschied der Prolaktinspiegel vormittags und nachmittags zu sehen, in der graphischen Darstellung liegen die Nachmittagswerte über den Vormittagsspiegeln, entgegen dem von Labhart (89) beschriebenen Tag-Nachtrhythmus.

Da die Plasmahalbwertszeit von hPRL 14 bis 20 Minuten beträgt (44, 136) müsste, so im hPRL die Ursache der circadianen Glukosetoleranzschwankung mit zu sehen ist, auch während der Meßperiode ein signifikanter Unterschied faßbar sein.

Obwohl das Bild: Verschlechterung der Glukosetoleranz bei verzögerter und erhöhter Insulinfreisetzung bei Hyperprolaktinämie dem der nachmittäglichen Glukosebelastung ähnlich ist, konnte in dieser Arbeit aus vorher zitierten Gründen kein Hinweis auf hPRL als Verursacher oder Mitverursacher der Rhythmik der Glukosetoleranz gefunden werden.

4.2.7. Die Rolle der Catecholamine

Grabner vertritt die Ansicht, daß auch die Catecholamine keine Einfluß auf die circadiane Rhythmik der Glukosetoleranz haben (57). Er beruft sich dabei auf Barter et al (13), die nach einer Rezeptorblockade mit Phentolamin ein Andauern der Tagesschwankungen sahen.
Daß vergrösserte adrenerge Aktivität die Insulinfreisetzung vermindert, wiesen Porte und Robertson (126) nach.
De Fronzo (45) beschrieb in seiner schon mehrfach zitierten Arbeit, daß nach Normalisierung der Blutzuckerspiegel, die durch Glukosedauerinfusion eine Stunde lang künstlich hoch gehalten wurden, der arterielle Plasmacatecholaminspiegel ansteigt. Hinweise auf einen direkten Zusammenhang von Catecholaminspiegeln und circadianen Glukosetoleranzschwankungen sind in der Literatur nicht zu finden.
Die freien Fettsäuren allerdings sollten, wenn Schwankungen des Adrenalinspiegels für die Rhythmik der Glukosetoleranz verantwortlich sind, wegen des lipolytischen Effektes der Catecholamine am Nachmittag erhöht sein. In der vorliegenden Arbeit zeigten die FFA jedoch vormittags und nachmittags fast gleiches Verhalten. Ausserdem wären wegen der vielen Wirkungen der Catecholamine zu erwarten, daß sich auch auf anderen Gebieten (z.B.Blutdruck, Pupillenweite u.ä.) eine mit der Glukosetoleranzschwankung paralell gehende Tagesrhythmik einstellt.

Die Tagesschwankung der Cortisolwerte mit morgendlichem Hoch, wie auch in dieser Arbeit in etwa gesehen, würden ein umgekehrtes Verhalten der Glukosetoleranzschwnakung erklärbar machen.

Im ganzen gesehen ist es also unwahrscheinlich, daß die Catecholamine eine wesentliche Rolle bei der circadianen Rhythmik der Glukosetoleranz spielen.

4.2.8. Die Rolle des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) und der Schilddrüsenhormone

Wegen der engen Verküpfung von TSH und Schilddrüsenhormonen und der prompten Reaktion der Thyreoidea auf TSH-Stimulation (80) müßte, da es sich bei den Probanden um stoffwechselgesunde handelt, Schwankungen der Schilddrüsenhormonspiegel auch am TSH-Spiegel abzulesen sein.
Heitzmann berichtete (66), daß orale Glukosetoleranzteste gelegentlich bei Hyperthyreose pathologisch sind, vermutlich infolge rascher Glukoseresorption im Darm und zum Teil infolge erhöhter Glukoneogenese.
Cavagnini (28) untersuchte die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf die Insulinfreisetzung, fand aber, daß diese sehr gering ist.
Butterfield (23) wies nach, daß die Schilddrüsenhormone den Glukosestoffwechsel im Fettgewebe stimulieren.
Da TSH und die Schilddrüsenhormone nicht zu den klassischen diabetogenen Faktoren gehören, über den Einfluß physiologischer Spiegel dieser Hormone auf den Glukosestoffwechsel keine Hinweise zu finden sind, die Probanden stoffwechselgesund und die gemessenen TSH-Spiegel im Normalbereich lagen, ohne vormittags und nachmittags signifikant verschieden zu sein, könne diese Hormone als Mitverursacher oder Alleinschuldiger der Glukosetoleranzschwankung ausgeschlossen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ein neues Gerät zur kontinuierlichen Blutglukosebestimmung, welches mit der Glukoseoxidasemethode und einer einzigen Elektrode als Meß- und Referenzelektrode zur Bestimmung des verbrauchten Sauerstoffs arbeitete, wurde erprobt.
Bei gesunden Probanden wurden vormittags und nachmittags eine orale Glukosebelastung durchgeführt.
In Abständen wurden gleichzeitig Glukose nach der Hexokinasemethode, FFA, Insulin,HGH, Prolaktin, TSH und Cortisol bestimmt.
Die Glukosespiegel der nachmittäglichen Belastung lagen signifikant über denen der vormittäglichen, während bei den FFA kein unterschiedliches Verhalten gefunden werden konnte.
Die Insulinfreisetzung war am Nachmittag verzögert und verstärkt.
Bei den übrigen Hormonen ergab sich kein signifikant unterschiedliches Verhalten vormittags und nachmittags.
Der vorgestellte Glukosemonitor zeigte zwar bei Messungen an Blutkonserven und wässrigen Standardlösungen eine sehr zuverlässige Wiederfindung der Glukosewerte, konnte aber wegen der Probleme bei der Blutentnahme und der Störanfälligkeit, die durch den komplitierten und aufwendigen technischen Aufbau zustandekam, kein positives Gesamtbild hinterlassen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abrahams, R., Cerichio, G., Grabner, A.:
Circadian variations of intraveneous glucose tolerance in man
Diabetes 17, 314 (1968)

2. Abraira, C., Lawrence, A.:
Improved tolerance to successive glucose loads in acromegaly
Metabolism 26, 287 - 293 (1977)

3. Albisser, A., Leibel, B., Ewart, T., Davidovac, Z.,
Botz, C., Zinng, W.:
An artificial endocrins pancreas
Diabetes 23, 389 - 396 (1974)

4. Albisser, A., Leibel, B., Zinman, B., Murray, F.:
Studies with an artificial endocrine pancreas
Arch. Intern. Med. 137, 639 - 649 (1977)

5. Albisser, A., Leibel, B., Johnson, W., Degona, A.,
Botz, C., Marliss, E.:
An improved technique for the rapid continuous measurement
of whole blood glucose, suitable for clinical application
in an artificial endocrine pancreas
Med. Prog. Technol. 5, 141 - 148 (1977)

6. Albisser, A., Ellman, J., Hanna, A., Goriya, Y., Minuk, H.:
Continuous blood glucose analysis in vitro and in vivo
Diabetologia 15, 303 - 308 (1978)

7. Alford, F.P., Bloom, S., Nabarro, J., Hall, G., Besser, D,
Coy, A., Kastin, A., Schally, A.:
Glucagon control of fasting in man
Lancet 2, 974 - 976 (1974)

8. Aparicio, N., Pucnulu, F., Gagliardino, J., Ruiz, M.,
Llorenz, J., Ruiz, J., Lamas, A.:

Circadian variation of blood glucose, plasma insulin an human growth hormone lebels in response to an oral glucose load in normal subjects
Diabetes 23, 132 - 137 (1974)

9. Assan, R., Hautecouverture, G., Guillemant, S., Dauchy, F., Protin, P., Derot, M.:
Evolution des parametres hormonaux (glucagon, cortisol et hormon somatotrope) et energetiques (glucose, acides gras libre glycerol) dans dix acidocetoses diabetiques graves traitees
Path. biol. (Paris) 17, 1095 - 1105 (1969)

10. Bang J.:
Der Blutzucker
J.F. Bergmann, Wiesbaden, 1913

11. Barnes, A.J., Bloom, S.R., Mshiter, K., Alberti, K.G.M.M., Smythe, P., Turnell, D.:
Persitent metabolic abnormalities in diabetes in the absence of glucagon
Diabetologia 13, 71 - 75 (1977)

12. Barnes, A.J., Bloom, S.R., Alberti, K.G.M.M., Smythe, P., Alford, A.P., Crisholm, D.J.:
Ketoacidosis in pancreatectomized patients
N. Engl. J. Med. 296, 1250 - 1253 (1977)

13. Barter, P.J., Carroll, K.F., Nestel, P.J.:
Diurnal fluctuations in triglyceride, free fatty acids and insulin during sucrose consumption and insulin infusion in man
J. Clin. Invest. 50, 583 - 591 (1971)

14. Beck, P., Schach, D., Parker, M.:
Correlative studies of growth hormone and insulin plasma concentrationes with metabolic abnormalities in acromegaly
J. Lab. Clin. Med. 66, 366 - 379 (1965)

15. Behrmann, R.G.A., Kissebah, A.H., Wynn, V.:
Diurnal patterns of plasma glucagon and insulin in normal and diabetic subjects
Horm. Metab. Res. 10, 459 - 465 (1978)

16. Beck-Nielsen, H., Pedersen, O., Schwarz Soerensen, N.
Effects of diet on the cellular insulin binding and the insulin sensitivity in young healthy subjects
Diabetologia 15, 289 - 296 (1978)

17. Beck-Nielsen, H.
The pathogenic role of an insulin-receptor defect in diabetes mellitus of the obesse
Diabetes 27, 1175 - 1181 (1978)

18. Ben-Dyke, R.
Diurnal variation of oral glucose tolerance in volunteers and laboratory animals
Diabetoligia 7, 156 - 159 (1971)

19. Berger, M., Halban, P.A., Giradier, L., Offord, R.E., Renold, A.E.
Absorption kinetics of subcutaneousely injected insulin
Diabetoligia 17, 97 - 99 (1979)

20. Berger, M., Halban, P.A., Assal, J.P., Offord, R.E., Vranic, M., Renold, A.E.:
Pharmacokinetics of subcutaneously injected tritiated insulin: effect of exercise
Diabetes 28 (Suppl. 1), 53 - 57 (1979)

21. Berle, P., Finsterwalder, E., Apostolakis, M.:
Comparative studies on the effect of human growth hormone, human prolactin and human placental lactogen on lipid metabolism
Horm. Metab. Res. 6, 347 - 350 (1974)

22. Bonnaffe, M.
General review of automated in vivo applications
Horm. Metab. Res. Suppl. 7, 2 - 9 (1977)

23. Butterfield, W., Whichelow, M.
Are thyroid hormones diabetogenetic?
A study od peripheral glucose metabolism during glucose infusions in normal subjects and hyperthyroid patients before and after treatment.
Metabolism 13, 620 - 628 (1964)

24. Carroll, K.F., Nestel, P.J.:
Diurnal variation in glucose tolerance and insulin secretion in man
Diabetes 22, 333 - 348 (1973)

25. Castle, A., Bless, H., Samuel, I.
The diurnal variation of plasma and urinary excretion of corticosteroide in normal subjects, nigt workers and blind subject.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 16, 622 - (1956)

26. Carpentier, J.L. Gordon, P., Freychet, P., Le Cham,A., Orci, L.:
Relationship of binding to internalization of 125 J-Insulin in isolated rat hyoatocytes
Diabetologia 17, 379 - 384 (1979)

27. Chua, K.S., Tau, I.K.:
Plasma glucose measurement with the yellow springs glucose analyzer
Clin. chem. 24, 150 - 152 (1978)

28. Cavagnini, F., Peraccchi, M., Raggi, U., Pontivoli, A., Malinverni, A., Pinto, M.:
Impairment of growth hormone and insulin secretion in hyperthyroidism
Europ. J. Clin. Inv. 4, 71 -77 (1974)

29. Clarke, W., Santiago, J.
The characteristics of new glucose sendor for use in an artificial pancreatic beta cell
Artif. organs 1, 78 - 82 (1977)

30. Clemens, A., Chang, P., Myers, R.,
The development of a biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIIS)
Horm. Metab. Res. Suppl. 7, 23 - 33 (1977)

31. Cole, R., Benedict, W., Margolis, S. Kowarski, A.
Blood glucose monitoring in symptomatic hyperglycemia
Diabetes 25, 984 - 988 (1976)

32. Daniel, R.R., Metzger, B.E., Freinkel, N., Faloona, G.R., Unger, R. H, Nizan, M.:
Carbohydrate metabolism in pregnancy. XI. Response of plasma glucagon to overnight fast and oral glucose during normal pregnancy and diabetes.
Diabetes 23, 771 - 776 (1974)

33. Danielson, B., Gadd, K., Mathiasson, B., Mosbach, K.:
Enzyme thermistor determination of glucose in serum using immobilized glucose oxidase
Clinica Chimica Acta 81, 163 - 175 (1977)

34. Deschamps, I., Giron, B., Lestradet, H.:
Blood glucose, insulin and free fatty acid levels during oral glucose tolerance test in 158 obese children
Diabetes 26, 89 - 93 (1977)

35. Dieterle, P., Wilfest-Heldrich, C., Henner, J., Schwarz,K.,
Erfahrungen mit einer kolometrischen Methode zur Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren im Serum
Z. klin.Chem.klin. Biochem. G., 153 - 155 (1968)

36. Mc. Donald, G.„ Fisher, G., Burnham, C.:
Reproducibility of the oral glucose tolerance test
Diabetes 14, 473 - 480 (1965)

37. Donald, R.A.:
Plasma immunoreactive cortictropin and cortisol response to insulin hypoglycemia in normal subjects and patients with pituitary disease
J. Clin. Endocrin. Metab. 32, 225 - 231 (1971)

38. Drejer, J., Hendriksen, C., Nielsen, L., Binder, C.,
Hagen, C., Kehlet, H.:
Diurnal variations in plasma prolactin, growth hormone, cortisol and blood glucose in labile diabetes mellitus
J. Clin. Endocrinol. 6, 57 - 64 (1977)

39. Dunbar, J.C., Walsh, M.F., Foa, P.P.:
The serum glucose response to glucagon suppression with somatostin, insulin or antiglucagon serum in depancreatizes rats
Diabetoligia 14, 53 - 58 (1978)

40. Duncombe, W.:
The colorimetric micro-dtermination of non esterified fatty acids in plasma
Clinica Chimica Acta 9, 122 - 125 (1964)

41. Duran-Garcia, S., Gomez Nieto, J., Moranon Cabello, A.:
Effect of gestational diabetes on insulin receptors in human placenta
Diabetoligia 16, 87 - 91 (1979)

42. Felts, P.:
Pancreas transplantation and the artificial pancreas
South. Med. J., 66/I, 66 (1973)

43. Foa, P.P.:
Glukagon
Erg. Physiol. Biol.Chem. Exp. Pharmakol 60, 141 (1968)

44. Frantz, A.G.:
Prolactin
New. Engl. J. Med. 298 201 (1978)

45. De Fronzo, R., Andres, R., Bledsoe, T., Boden, G., Faloona, G., Tobin, J.:
A test of the hypothesis, that the rate of fall in glucose concentration triggers counterregulatory hormonal responses in man
Diabetes 26, 445 - 452 (1977)

46. Gagliardino, J., Bellone, C., Angletti, A., Pessaca, M.:
Insulin - induced hypoglycemia: 24-hours variation
Acta Diabetol lat. 13, 134 - 139 (1976)

47. Gander, R., Albisser, A., Botz, C., Leibel, B., Zingg, W.:
An all plastic double-lumen catheder for continuous blood sampling
J.A.A.M.3.9., 187 - 188 (1975)
(Journal of the Ass. for the Advancement of Medical Instruments)

48. Mc Garry, E.E., Beck, J.C.:
Biological effects of nonprimate and human placental lactogen
In: Lactogenetic hormones, p 36
Eds.: Wolstenholme G.E.W., Knight, J.
Churchill Livingstone, Edinburgh 1972

49. Gerich, J., Schneider, V., Dippe, S., Langlois, M., Noacco, C., Karam, J., Forsham, P.:
Characterization of the glucagon respons to hypoglycemia in man
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38, 77 - 82 (1974)

50. Gerich, J.:
On the causes and consequences of abnormal glucagon secretion in human diabetes mellitus
In: Glucagon: Its role in physiology and clinical medicine, p 167
Eds.: Foa, P.P., Bajaj, J.S., Foa, N.L.
Springer, New York - Heidelberg - Berlin, 1977

51. Gibson, T., Stimmler, L., Jarrett, R., Rutland, P., Shin,M.:
Diurnal variation in the effects of insulin on blood glucose, plasma non-esterified fatty acids and growth hormone.
Diabetoligia 11, 83 - 88 (1975)

Gibson, T., Jarrett, R.J.:
Diurnal variation in insulin sensivity
Lancet II, 947 - 948 (1972)

53. Gill, R.D., Hart, I.C.:
Properities of insulin and glucagon receptors on sheep hepatocytes: a comparison of horme binding and plasma hormones and metabolites in lactating and non-lactating and non-lactating ewes.

54. Göschke, H., Bär, E., Girard, J., Leutenegger, A., Niederer, W., Oberholzer, M., Wolf, G.:
Glukagon, insulin, cortisol and growth hormone levels following major surgery: their relationship to glucose and free fatty acid elevations
Horm. Metab. Res. 10, 465 - 470 (1978)

55. Gottsmann, M., Landgraf, R., Londong, W., v. Werder, K.
Einfluß von Somatostatin auf die orale Glukosetoleranz bei autonomer Mehrsekretion von Wachstumshormon, Prolaktin oder Insulin
Klin. Wschr. 53, 1161 - 1166 (1975)

56. Gough, D. A., Aisenberg, S., Colton, C. K., Giner, J., Soeldner, J.S.
The status of electrochemical sensors for in vivo glucose monitoring
Horm. Metab. Res. Suppl. 7 10 - 22 (1977)

57. Grabner, W., Matzkies, P., Prestele, H., Rose, A., Daniel, U., Phillip, J., Fischer, K.:
Untersuchungen zur circadianen Rhythmik der Glukosetoleranz
Klin. Wschr. 53, 773 - 778 (1975)

58. Greenwood, F., Landon, J., Stamp, T.:
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin in control subjects
J. Clin. Invest. 45, 429 - 436 (1966)

59. Hales, C., Randle, P.:
Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate
Biochem. J. 88, 137 - 146 (1966)

60. Hamman, L., Hirschmann, I.:
Studies of blood sugar effect upon the blood sugar of repeated ingestion of glucose
Bull. Johns Hopkins Hosp. 30, 306 - 308 (1919)

61. Hamman, L., Hirschmann, I.:
Studies of blood sugar, alimentary hyperglycemia and glucosuria as a test of sugar tolerance
Arch. Intern. Med. 20, 761 - 808 (1917)

62. Hartel, A., Fabel-Schulte, K., Lang, H., Rick, W.:
Ein neuer Redoxkatalysator für die Blutzuckerbestimmung mit Glukoseoxidase
Z. klin. Chem. Bioche. 6, 34 - 37 (1968)

63. Harrison, L.C., Billington, T., Clark, S., Nichols, R., East, I., Martin, F.:
Decreased binding of insulin by receptors on placenta membranes from diabetic mothers
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44, 206 - 209 (1977)

64. Hartfield,H.H., Banasiak, M.F., Driscoll, T., Kim, H.J., Kalkhoff, R.K.:
Glucose suppression of glucagon: relationship to pancreatic beta cell function?
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44, 1080 - 1087 (1977)

65. Hawkins, P., Paker, D.:
The design, construction and evaluation of an inexpensive analyzer for measuring glucose concentrations in serum, plasma and whole blood
Phys.Med.Biol. 18, 570 - 576 (1973)

66. Heitzmann, R.J., Hibbitt, K.G., Mathert, A.:
The effects of thyroxine on hepatic gluconeogenesis and ketogenesis in diary cows
Europ. J. Biochem. 21, 411 - 415 (1976)

68. Hepp, K.D., Buchholz, E., Renner, R., von Funke, H.J., Mehnert, H.,
Programmierte kontinuierliche Insulininfusion zur Diabeteseinstellung
Klin.Wschr. 57, 117 - 124 (1979)

69. Holtkamp, H., Verhoef, D.:
The difference between glucose concentrations in plasma and whole blood
Clin.Chem.Acta 59, 41 - 49 (1975)

70. Houssay, B., Anderson, E.:
Diabetogenic action of purified anterior pituitary hormones
Endocrinology 45, 627 - (1949)

71. Insel, R.J., Koltermann, O.G., Saekow, M., Olefsky, J.M.:
Short-term regulation of insulin receptor affinity in man
Diabetes 29, 132 - 139 (1980)

72. Jarrett, R.J., Vibretti, G.C., Sayegh, H.A.:
Does afternoon diabetes predict diabetes?
Br.J. med. 1, 548 - 549 (1978)

73. Jarrett, R., Baker, H., Oakley, M.:
Diurnal variation in oral glucose tolerance, blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon and evening
Brit. med. J. 1, 199 - 201 (1972)

74. Johnston, K.G., Alberti, K.G.M.M., Nattrass, M., Burring, J.M., Blesa-Malpica, G., Hall, R.:
Hyperinsulinaemia in hyperprolactinaemic women
Clin.Endocrin. 13, 361 - 368 (1980)

75. Kalafatas, P., Kafkas, P., Lyberatos, C., Karayannis, S., Kranidiotis A.:
Observations on morning and afternoon glucose tolerance: differences between sexes
Acta diabet. lat. 13, 140 - 145 (1976)

76. Karpf, M.:
Habilitationsschrift
Med. Fakultät Freiburg 102 - 106 (1974)

77. Kerner, W., Thum, Ch., Tamas, Cy., Beischer, W., Clemens, A., Pfeiffer, E.:
Attempts at perfect normalisation of glucose tolerance test of severe diabetics by artificial beta cell
Horm.Metab.Res. 8, 256 - 261 (1977)

78. Kerner, W., Pfeiffer, E.F.:
Glucagon secretion in diabetes during glucose controlled insulin infusion
Diabetologia 13, 408 - (1977)

79. Kern, P., Picard, J., Caron, M., Veissiere, D.:
Decreased binding of insulin to liver plasma membrane receptors in hereditary diabetic mice
Biochem.Biophys.Acta 389, 281 - 289 (1975)

80. Kistler, G.:
Biosynthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen
in: Klinik der inneren Sekretion (A.Labhart ed.)
Springer, Heidelberg-New-York, 1978, p. 144

81. Köbberling, J., Kerlin, A., Kreuzfeldt, W.:
The reproducibility of the oral glucose tolerance test over long (5 years) and short (1 week) periods
Klin. Wschr. 58, 527 - 530 (1980)

82. Kornmüller, K.U., Müller-Plathe, O.:
Reagentiensparende Modifikation der Glukosehydrogenasemethode für den Autoanalyzer II zur Glukosebestimmung im Venen- und Kapillarblut
J.Clin.Chem.Biochem. 15, 603 - 605 (1977)

83. Kowarski, A., Thompson, R., Migeon, C.:
Determination of integrated plasma concentrations and true secretion rates of growth hormone
J.Clin.Endocrinol. 32, 350 - 360 (1971)

84. Krupp, N.M., Livingstone, J.N.:
Insulin binding to solubilized material from fat cell membranes evidence for two binding species
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 75, 2593 - 2597 (1978)

85. Kruse-Jarres, J.D.:
Die Wertigkeit der kontinuierlichen in vivo Glukosemessung in der klinischen Diagnostik
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 83, 1421 - 1424 (1977)

86. Kruse-Jarres, J., Karpf, M., Quaas, L.:
In vivo observations concerning the relation between metabolism, regulation and biochemical oscillations in the glucose concentration of venous blood
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 12, 540 - 543 (1974)

87. Kruse-Jarres, J.:
Das Glukoseverhalten im Venenblut bei kontinuierlicher Registrierung
Klin. Wschr. 47, 1079 - 1084 (1969)

88. Kruse-Jarres, J., Klingmüller, W.:
Die Bedeutung der Vasokonstriktion für den Glukosetransport
Herbsttagung der deutschen Ges. f. biol. Chem. Münster, 7.10. 1968 und 49. Lesser Loewe Coll. Mannheim, 13.11. 1968

89. Labhart, A.:
Die Adenohypophyse
in: Klinik der inneren Sekretion (Labhart, A. ed.)
Springer, Heidelberg-New-York 1978, p. 79

90. Landgraf, R., Landgraf-Leurs, M.M.C., Weissmann, A., Hörl, R., v. Werder, K., Scriba, P.C.:
Prolactin, a diabetogenic hormone
Diabetologia 13, 99 - 104 (1977)

91. Landon, J., Lynn, V., James, V.:
The adrenocortical response to insulin-induced hypoglycemia
J. Endocrinol. 27, 183 - 192 (1963)

92. Larson, B., Williams, T., Lewis, U., Van der Laan, W.:
Insulin secretion from pancreatic islets: Effect of growth hormone and related proteins
Diabetologia 15, 129 - 132 (1978)

93. Layne, E., Schulz, F., Thomas, L., Salma, G., Sayler, D., Bessman, S.:
Continuous extracorporal monitoring of animal blood using the glucose electrode
Diabetes 25, 81 - 85 (1976)

94. Lefebvre, P.J., Luyckx, A.S.:
The breakfast tolerance test: A return to physiolgy
Diab. Metab. 2, 9 - 15 (1976)

95. Lefebvre, P.J., Luyckx, A.S.:
Le glucagon, extrapancreatique: donnes experimentales et importance clinique
J. Annu. Diabetol. Hotel-Dieu, 195 - 207 (1978)

96. Lefebvre, P.J., Luyckx, A.S.:
Glucagon and diabetes: A reappraisal
Diabetologia 16, 347 - 354 (1979)

97. Lewis, S.B., Walin, J.D., Kuzuya, H., Murray, W.K., Constan, D.R., Daane, T.A., Rubenstein, A.W.:
Circadian variation of serum glucose, C-peptide immunreactivity and free insulin in normal and insulin-treated diabetic pregnant subjects
Diabetologia 12, 815 - 821 (1978)

98. Lilanvivathana, U., Campell, R.G., Brodows, R.G.:
Control of insulin secretion during fasting in man
Metabolism 27, 815 - 821 (1978)

99. Luft, R., Madison, L., v. Euler, U., della Casa,L., Roovete, A., Cerasi, N.:
Effect of small decrease in blood glucose on plasma growth hormone and urinary excretion of man
Lancet II, 254 - 256 (1966)

100. Luyckx, A.S., Gerard, J., Gaspard, U., Lefebvre, P.J.:
Plasma glucagon levels in normal women during pregnancy
Diabetologia 11, 549 - 554 (1975)

101. Malherbe, C., de Gasparo, M., de Hertog, R., Hoet, J.:
Circadian variations of blood sugar and plasma insulin levels in man
Diabetologia 5, 397 - 404 (1969)

102. Manns, J.D., Boda, J.M.:
Effects of ovine growth hormone and prolactin on blood glucose, serum insulin, plasma non-esterified fatty acids and amino nitrogen in sheep
Endocrinology 76, 1109 - 1114 (1965)

103. Marliss, E., Murray, F., Stokes, E., Zinman, B., Nakhoda, A., Degona, A., Leibel, B., Albisser, M.:
Normalisation of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas
Diabetes 26, 663 - 672 (1977)

104. Marschner, J., Erhard, F.W., Pickardt, C.R., Scriba, P.C.:
Verbesserung und Qualitätskontrolle der radiologischen Thyreotropinbestimmung
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 11, 381 - 387 (1973)

105. Mayer, K.H., Sampler, J., Dyer, A., Freinkel, L., Stammler, R., Berkson, D.M., Farber, B.:
Epidemiologic findings on the relationship of time of day and tome since last meal to glucose tolerance
Diabetes 25, 936 - 943 (1976)

106. Melani, F., Verrillo, A., Marasco, M., Rivellese, A., Osorio, J., Bertolini, M.G.:
Diurnal variation in blood sugar and serum insulin in response to glucose and/ or glucagon in healthy subjects
Horm. Metab. Res. 8, 85 - 88 (1976)

107. Milner, G.R., de Gasparo, M., Kay, R., Milner, R.D.G.:
Effects of glucose and amino acids on insulin, glucagon and zymogen granule size of foetal rat pancreas grown in organ culture
J. Endocrinol. 82, 179 - 189 (1979)

108. Mirouze, J., Collard, F., Selam, J.L., Pham, J.:
Continuous blood monitoring in insulin-treated diabetics
Horm. Metab. Res. (suppl. 7), 77 - 88 (1977)

109. Mirouze, J., Selam, T., Pham, J., Cavadore, D.:
Evaluation of exogenous insulin homeostatis by the artificial pancreas in insulin-dependent diabetics
Diabetologia 13, 273 - 278 (1977)

110. Molnar, G.D., Reynolds, C.:
Diurnal glucose variability and hormonal regulation
Horm. Metab. Res Suppl., 148 - 157 (1977)

111. Morita, S., Doi, K., Yip, C.C., Vranic, M.:
Measurement and partial characterization of immunoreactive glucagon in gstrointestinal tissues of dogs
Diabetes 25, 1016 - 1025 (1976)

112. Mortimer, C., Carr, D., Lind, T., Bloom, S., Mallison, C., Shally, A.:
Effects of growth hormone release inhibitng hormone in normal, diabetic and hypopituitary patients
Lancet I, 697 - 701 (1974)

113. Müller, W., Faloona, G., Unger, R. H.:
The influence of the antecedent diet upon glucagon and insulin secretion
New Engl. J. Med. 285, 1450 - 1454 (1971)

114. Mueggo, M., Bar, R.S., Roth, J.:
Change in affinity of insulin receptors following oral glucose in normal adults
J. Clin. Endocrin. Metab. 44, 1206 - 1209 (1977)

115. Müller, W., Faloona, G., Unger, R.H.:
Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis: its prevalence and significance
Am. J. Med. 54, 52 - 57 (1973)

116. Nemeth, S., Vigas, M., Macho, I., Stukovski, R.:
Diurnal variations of the disappearance rate of glucose from the blood of healthy subjects as revealed by intravenous glucose tolerance test
Diabetologia 6, 641 (1970) Absh.

117. Noy, G.A., Buckle, A.L., Alberti, K.G.G.M.:
Continuous monitoring of blood glucose, lactate, alanine and 3-hydroxybutyrate
Clinica Chimica Acta 89, 135 -144 (1978)

118. Oakley, N.W., Moner, D., Wynn, V.:
Diurnal variation in oral glucose tolerance, insulin and growth hormone. Changes with special references to woman taking oral contraceptives
Diabetologia 9, 235 - 238 (1973)

119. Park, C.R., Exton, J.H.:
Glucagon and metabolism of glucose.
In: Glucagon, Molecular physiology, clinical and therapeutic implications
Eds.: Lefebvre, P.J., Unger, R.H.
Pergamon Press Oxford, 1972, pp. 77 - 108

120. Pezzino, V., Vigneri, R., Pliam, N.B., Goldfine, L.D.:
Rapid regulation of plasma membrane insulin receptors
Diabetologia 19, 211 - 215 (1980)

212. de Pirro, R., Fusco, A., Lauro, R., Testa, I., Ferreti, F., de Martini, A.:
Erythrocyte insulin receptors in non insulin dependent diabetes mellitus
Diabetes 29, 96 - 99 (1980)

123. de Pirro, R., Tamburrano, G., Fusco, A., Natoli, C., Lauro, A.:
Insulin receptor during arginine infusion test in man
Diabetologia 15, 227 (1978) Abstr.

124. Pfeiffer, E., Thum, Ch., Clemens, A.:
The artificial beta-cell - A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion
Horm. Metab. Res. 487, 338 - 342 (1974)

125. Phillips, N., Duffy, T.:
Effect of age, hours since last food,time of day and ketonuria on one-hour glucose tolerance
Health Serv. Rep. 87, 649 - 657 (1972)

126. Porte, E., Robertson, R.P.:
Control of insulin secretion by catecholamine, stress and the sympathetic nervous system
Fred. Proc. 32, 1792 - 1796 (1973)

127. Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., Newsholm, E.A.:
The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and metabolic disturbance of diabetes mellitus
Lancet I, 785 - 789 (1963)

128. Raskin, P., Unger, R.H.:
Hyperglycagonemia and its suppression: importance in the metabolic controll of diabetes
N. Engl. J. Med. 299, 433 - 436 (1978)

129. Rathgeb, I.B., Winkler, B., Steels, R., Altsulzer, N.:
Effect of ovine prolactin administration on glucose metabolism and plasma insulin levels in dog
Endocrinology 88, 718 - 722 (1971)

130. Rigas, A.N., Bittles, A.H., Hadden, D.R., Montgomery, D.A.D.:
Circadian variation of glucose, insulin and free fatty acids during long term use of oral hypoglycemic agents in diabetes mellitus
Brit. Med. J. 4, 25 - 28 (1969)

131. Roberts, H.J.:
Afternoon glucose tolerance testing: A five year experience with emphasis on its value in the diagnosis and prognosis of early chemical diabetes
Diabetes 16, 532 (1967) Abstr.

132. Rumpf, K.D.:
Inselzelltransplantation: Therpiehoffnung?
Münch. Med. Wschr. 122, 565, (1980)

133. Saski, K., Dockerill, S., Adamiac, D., Tickle, J.R., Blundell, T.:
X-ray analysis of glucagon and its relationship to receptor binding
Nature 257, 751 - 757 (1975)

134. Sassin, J.F., Frantz, A.G., Kampen, S., Weitzmann, E.D.:
The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep
Clin. Endocrinol. 37, 436 (1975)

135. Schlierf, G., Kahlke, W.:
Fettstoffwechsel
in Pathophysiologie (Siegenthaler ed)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973

136. Schmidt Gollwitzer, M., Saxena, B.B.:
Radioimmunoassay of human prolactin
Acta Endocr. 80, 262 - 274 (1975)

137. Schnurre J., Raskin, P., Lipmann, R.:
Growth hormone secretion during sleep: Impairment in glucose tolerance and nonsuppressibility by hyperglycemia
J.Clin. Endocrinol. 33, 234 - 241 (1971)

138. Schreiber, J., Lachenicht, R.:
Bestimmung der Glukose nach GOD Berid Methode mit dem Technicon SMA 6/60
Z. klin. Chem. klin.Biochem. 11, 31 - 34 (1973)

139. Senterre, J., Dersermaux, A., Dupoizat, H., Roche, R.:
Dosage enflux continu de la glycemie par la methode de trinder
Ann. Biol. Clin. (Paris) 35, 109 - 116 (1977)

140. Sensi, S., Camanoi, F., Caradonna, P., Policicchio, D.:
Carotentuo, M.:
Diurnal variation of insulin response to glycemic stimulus
Biochim. Biol. Sperim. 9, 3 (1970)
(Biochemica e bidogia Sperimentale, Padua)

141. Sinah, Y.N., Selby, F., Lewis, F., van der Laan, W.:
A homologous radioimmunoassay for human prolactin
J. Clin. Endocrinol. 36, 509 - 516 (1973)

142. Sokal, J.R.:
Glucagon, an essential hormone
Amer. J. Med. 41, 331 - 341 (1968)

143. Spathis, G.S.:
Lessons from continuous arterial and venous sampling
Horm. Metab. Res. Suppl. 7, 54 - 62 (1977)

144. Srikant, C.B., mc Corckle, K., Unger, R.H.:
Properities of immunoreactive fractions of canine stomach and pancreas
J. Biol. Chem. 252, 1847 - 1851 (1977)

145. Stalla, G., Müller, O.A., Wood, W., Scriba, P.C.:
Problems in automation of serum cortisol RIA
Fresenius Anal. Chem. 190, 168 (1978)

146. Staub, H.:
Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen
Mitteilungen zur klin. Med. 91, 44 - 48 (1921)

147. Stimmler, L., Mashiter, K., Snodgrass, G., Boucher, B., Abrams, M.:
Insulin disappearance after intravenous injection and its effect on blood glucose in diabetic and non-diabetic children and adults
Clin. Sci. 42, 337 - 340 (1972)

148. Studlar, M.H., Hammerl, G., Nebosis, O., Pichker, O.:
Tagesprofile der freien Fettsäuren, des freien Glycerins, der Triglyceride und des Blutzuckers bei Stoffwechselgesunden
Klin. Wschr. 48, 238 (1970)

149. Tamborlane, W.Y.:
Restoration of normal lipid and aminoacid metabolism in diabetic patients treated with a portable insulin infusion pump
Lancet I 1255 - 1261 (1979)

150. Terpstra, J., Hessel, L., Seepers, J., van Gent, C.:
The influence of meal frequency on diurnal lipid, glucose and cortisol levels in normal subjects
Eur. Clin. Invest. 8, 61 - 68 (1978)

151. Toeller, M., Knußmann, R.:
Reproducibility of oral glucose tolerance tests with three different loads
Diabetologia 9, 102 - 107 (1973)

152. Tourinaire, J., Pallo, D., Pousset, G., Bizollon, C., Bachelot, I.:
Diminuition de la toleranze glucidique et hyperinsulinisme dans l'adenome a prolactine
Nouv. Presse Med. 3, 1705 - 1707 (1974)

153. Traugott, K.:
Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für die Leberfunktion
Klin. Wschr. 1, 892 - 894 (1922)

154. Trendelenburg, C.:
Methodology and clinical application of continuous in vivo glucose analysis
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15, 31 - 38 (1977)

155. Trendelenburg, C., Daniel, P., Wieland, W., Kruse-Jarres, J.D.:
Simultaneous in vivo glucose and insulin analysis
Horm. Metab. Res. Suppl. 7, 34 - 40 (1977)

156. Unger, R.H.:
Glucagon physiology and pathophysiology
N. Engl. J. Med. 285, 443 - 448 (1971)

157. Unger, R.H.:
Role of glucagon secretion in human diabetes mellitus: the status of the controversy
Metabolism 27, 1691 - 1709 (1978)

158. Unger, R.H., Orci, L.:
The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus
Lancet, II, 14 - 16 (1975)

159. Vigneri, R., Squatrito, S., Pezzinio, V., Filetti, S., Branca, S., Posola, A.:
Growth hormone levels in diabetes
Diabetes 25, 167 - 172 (1976)

160. Walsh, C., Wright, A., Allbutt, E., Pollock, A.:
The effect of cigarette smoking on blood sugar and non esterified fatty acids, and serum insulin in diabetic and non diabetic subjects
Diabetologia 13, 491 - 494 (1977)

161. von Werder, K., Rjosk, H.K.:
Menschliches Prolaktin
Verlag Urban u. Schwarzenberg
München-Berlin-Wien 1975

162. von Werder, K.:
Menschliches Wachstumshormon und Prolaktin
Verlag Urban u. Schwarzenberg
München-Berlin-Wien 1975

163. Wichelow, M., Sturge, R., Keen, H., Jarrett, R., Stimmler, L., Graigner, S.:
Diurnal variation in response to intravenous glucose
Brit. Med. J. 1, 485 - 491 (1974)

164. Wojtczak-Jaroszowa, J.:
Physiological and clinical aspects of circadian variations in glucose tolerance
Cronobiologica 4, 363 - 384 (1977)

165. Zamrazil, V., Nemec, J., Felt, F., Havleca, J.,Nevedcova,J.:
Diabetogenic effect of triamcinolone in man with impaired thyreoid function: serum free fatty acids, inorganic phosphorus, calcium and total protein pattern after an oral glucose load
Endokrinologie 68, 86 - 94 (1976)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Landgraf für die Überlassung des Themas, für viele kritische Anregungen und für sein unermüdliches Interesse am Fortschritt der Arbeit.
Herzlich zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Professor Dr. P. C. Sriba für seine tatkräftige Hilfe, für viele Tips und Hinweise.
Weiter möchte ich für praktische Unterstützung Herrn Dr. L. Krick, sowie Fräulein B. Glöckner und Fräulein R. Hörl danken.
Von der Firma Boehringer/Tutzing unterstützten mich die Herrn Dr. P. Schuler und P. Kraft.

Lebenslauf

Als ältestes von sechs Kindern wurde ich am 18.6. 1953 in Buch am Erlbach, Kreis Landshut, geboren.
Meine Mutter, Dr. Gabriele Ehrmann, geb. Heimerdinger, ist Biologin, mein Vater Rudolf Ehrmann Architekt.
1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule an der Grandelstraße in München bermenzing, anschließend das humanistische Karlsgymnasium in München-Pasing, wo ich 1972 das Abitur ablegte.
Vom Sommersemester 1973 bis zum Sommersemester 1979 studierte ich an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München Humanmedizin. Dort legte ich im Frühjahr 1975 das Physikum, im Frühjahr 1976 den ersten, im Frühjahr 1978 den zweiten und im Herbst 1979 den dritten Teil des Staatsexamens ab.
Seither leistete ich meinen Wehrdienst ab.
Am 12.3. 1979 heiratete ich meine Frau Bärbl, geb. Mayr, am 12.12. 1979 wurde unser Sohn Tobias geboren.